

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

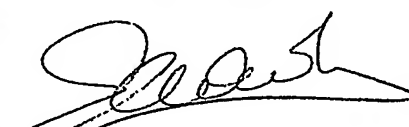
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 VI / 260899

1 REMISE DES PIÈCES DATE 18 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 18 OCT. 2002 0212965		2 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 29681			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
3 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		N°	Date
4 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de [1,4]benzodioxino[2,3-e]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
5 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
6 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse		12, Place de La Défense	
Rue			
Code postal et ville		92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

18 OCT 2002
REMISE DES PIÈCES
DATE 75 INPI PARIS
LIEU
N° D'ENREGISTREMENT 0212965
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

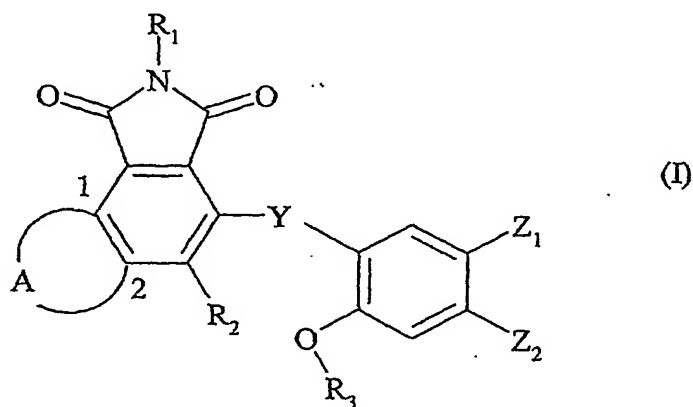
DB 540 W / 260959

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		29681	
<input checked="" type="checkbox"/> MANDATAIRE			
Nom		WENGER	
Prénom		Sabine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<input checked="" type="checkbox"/> RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<input checked="" type="checkbox"/> RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Sabine WENGER, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention concerne les nouveaux dérivés [1,4]benzodioxino[2,3-e]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation intéressante grâce à leur activité antitumorale.

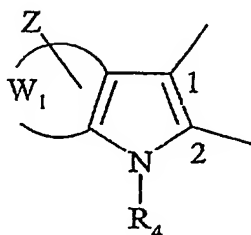
- 5 La demande de brevet WO 00/18407 décrit des dérivés de pyrrolocarbazole utiles dans la prévention et le traitement de la surdité et de la sensation de perte d'équilibre. Les demandes des brevets US 5.705.511 et WO 96/11933 présentent des dérivés de cyclopenta[g]pyrrolo[3,4-e]indole fusionnés par la partie indole et la partie cyclopentène des dérivés, à un système cyclique aromatique ou non aromatique, et comportant
- 10 éventuellement des hétéroatomes. Ces composés possèdent des activités pharmacologiques les rendant notamment utiles dans le traitement des cellules cancéreuses. La demande de brevet WO 01/85686 décrit des dérivés aryles de pyrrolocarbazole utiles dans le traitement des cancers. La demande de brevet EP 0841337 revendique des dérivés 7,12-dioxo-benzo[a] anthracéniques substitués et décrit leurs propriétés anticancéreuses.
- 15 Les composés de la présente invention trouvent leur originalité à la fois dans leur structure et dans leur utilisation en tant qu'agents antitumoraux.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :

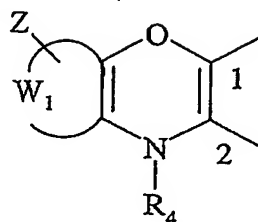


dans laquelle :

- A représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement de formule (a) ou (b) :



(a)



(b)

dans lesquels :

- 5 ✧ W_1 représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- 10 ✧ Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, NR_5R_6 , dans lequel R_5 et R_6 , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- 15 ✧ R_4 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement $-C(O)-OR'_5$, dans lequel R'_5 représente un groupement choisi parmi groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou groupement méthylène,
- R_2 représente un atome d'hydrogène, et dans ce cas :

R_3 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou SO_2CF_3 ,

- ou bien R_2 et R_3 forment une liaison,

- R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi $-OR''_5$, $-NR''_5R''_6$, dans lesquels R''_5 et R''_6 ont les mêmes définitions que R_5 et R_6 tels que définis précédemment,

- Z_1 et Z_2 identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène ou,
 Z_1 et Z_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un groupement phényle,

étant entendu que, lorsque Z représente un atome d'hydrogène alors R_1 est différent de atome d'hydrogène,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

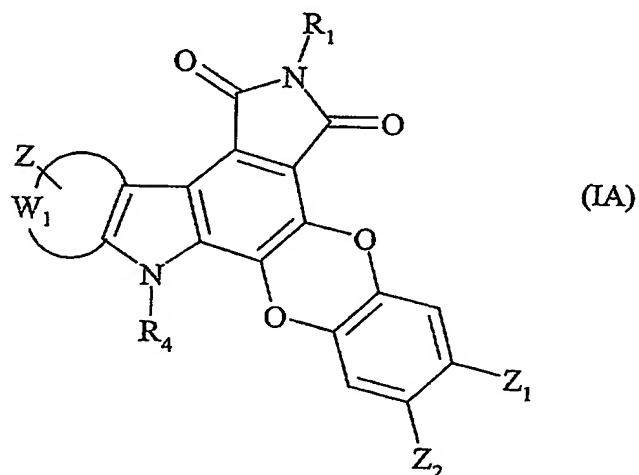
étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique,

citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

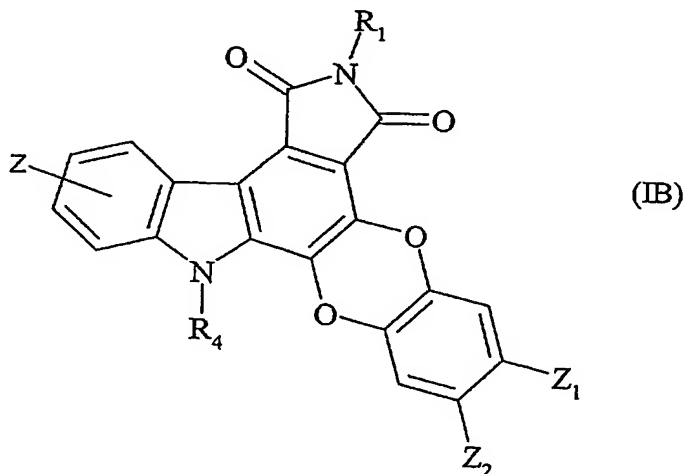
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



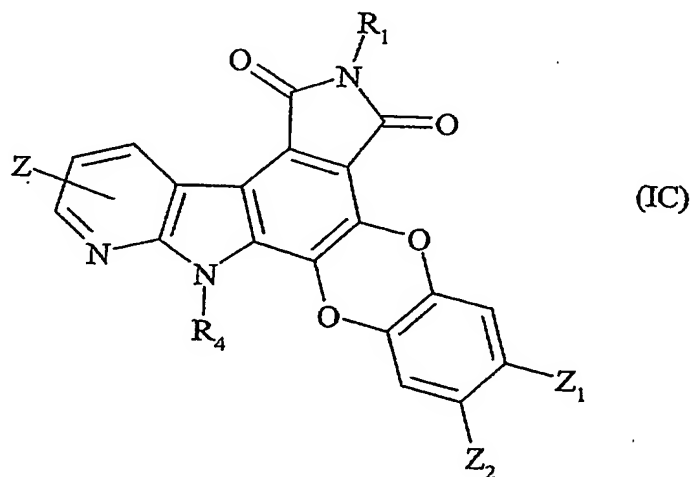
dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB) :



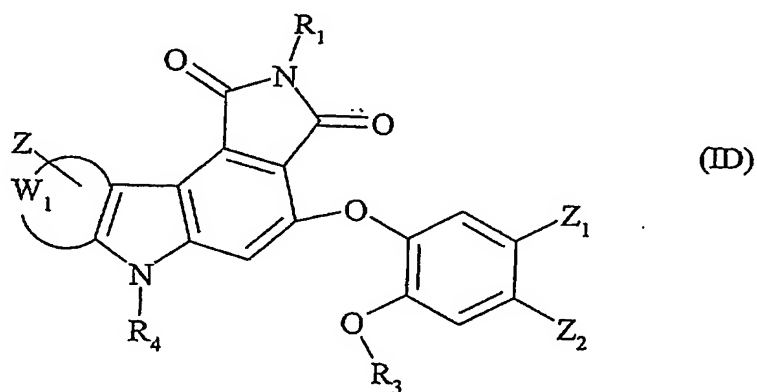
dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



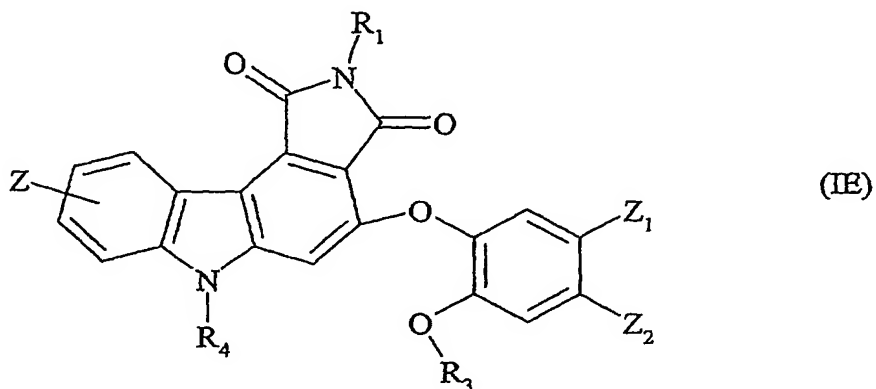
5 dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (ID) :



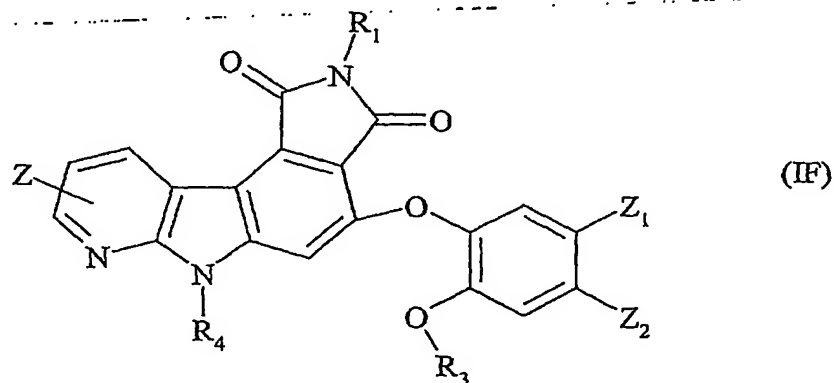
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une cinquième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IE) :



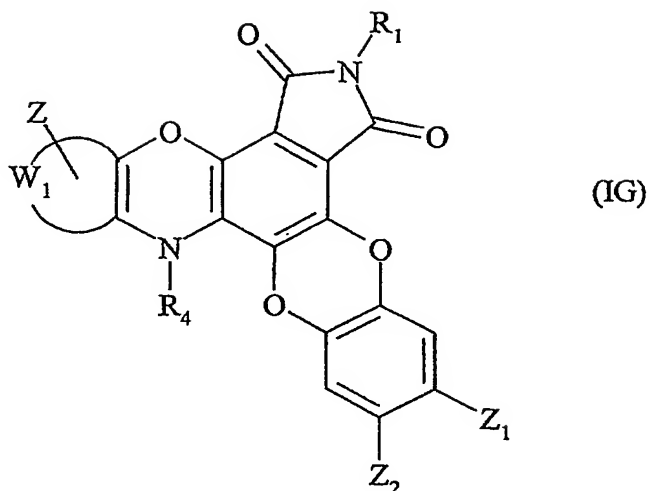
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

- 5 Selon une sixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IF) :



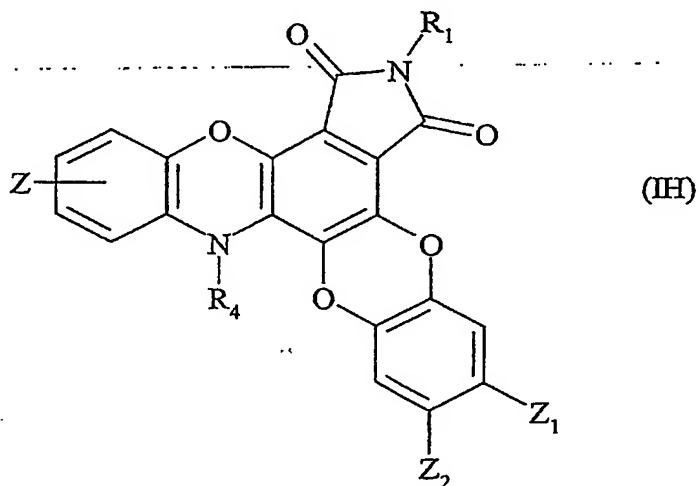
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

- 10 Selon une septième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IG) :



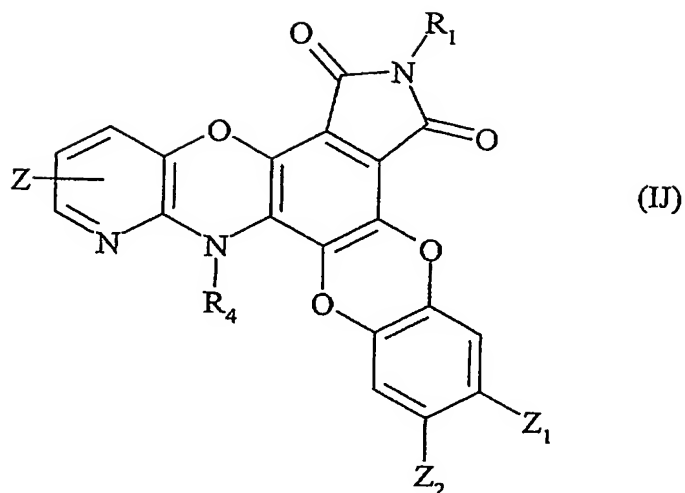
dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une huitième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IH) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

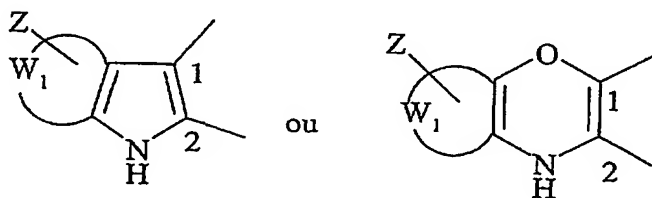
Selon une neuvième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IJ) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon intéressante, le groupement Z préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène, halogène et le groupement hydroxy.

D'une façon avantageuse, le groupement A , avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, préférés selon l'invention sont les groupements de formule :



D'une façon particulièrement intéressante, le groupement R_3 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

D'une façon particulièrement avantageuse, le groupement R_1 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène, le groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifiée substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi $-NR_5R_6$, dans lequel R_5 et R_6 sont tels que définis dans la formule (I).

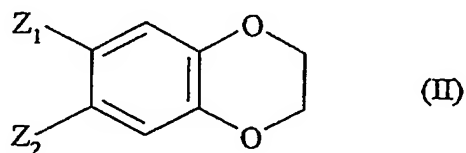
D'une autre façon intéressante les groupements Z_1 et Z_2 préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène.

Les composés préférés selon l'invention sont le :

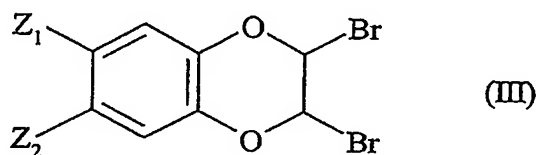
- 7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 5 • 10-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10 • 11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 15 • 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-6,8-dione.

20 Les énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

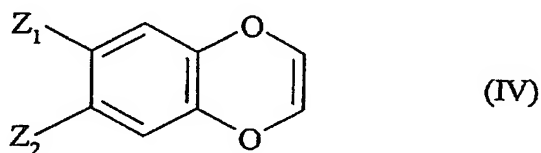
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



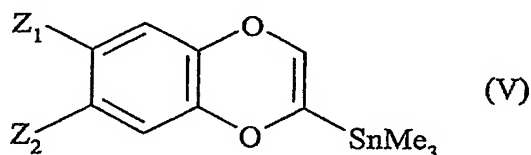
dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I),
composé de formule (II) que l'on fait réagir avec du N-bromosuccinimide en présence de
péroxyde de benzoyle pour conduire au composé de formule (III) :



- 5 dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (III) qui est mis à réagir avec de l'iodure de sodium pour conduire au
composé de formule (IV) :

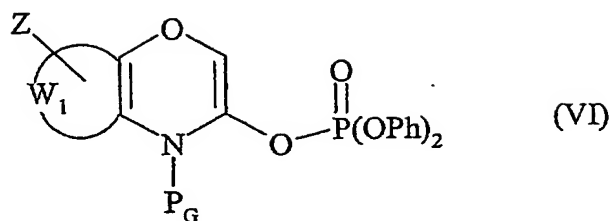


- 10 dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du n-butyllithium puis du chlorure de
triméthylétain pour conduire au composé de formule (V) :

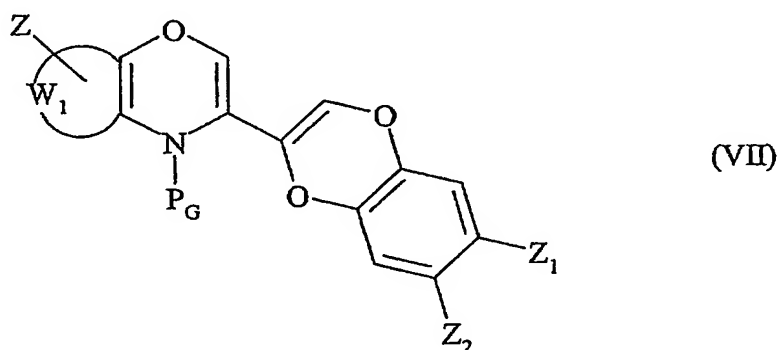


dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui est :

- 15 ◦ soit traité, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0), par un
composé de formule (VI) :

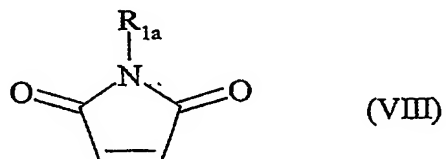


dans laquelle P_G représente un groupement protecteur des amines bien connu en synthèse organique et W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (VII) :



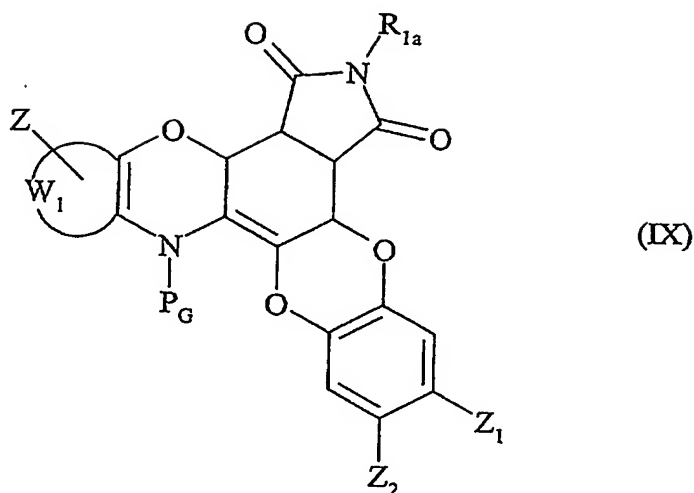
5

dans laquelle P_G , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (VII) qui est traité par un composé de formule (VIII) :

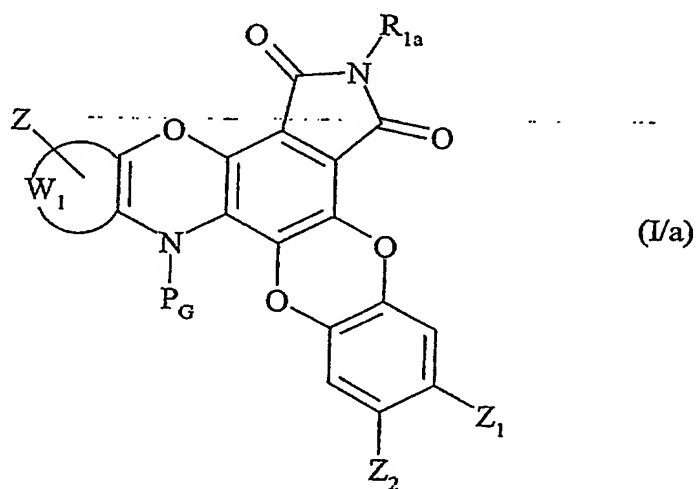


dans laquelle R_{1a} , représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, pour conduire au composé de formule (IX) :

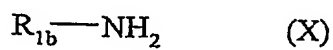
10



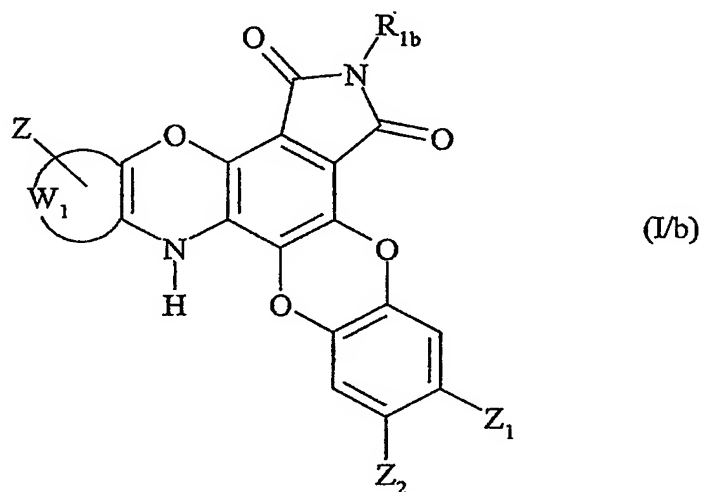
dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IX) qui est mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde
de benzoyle, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de
5 formule (I) :



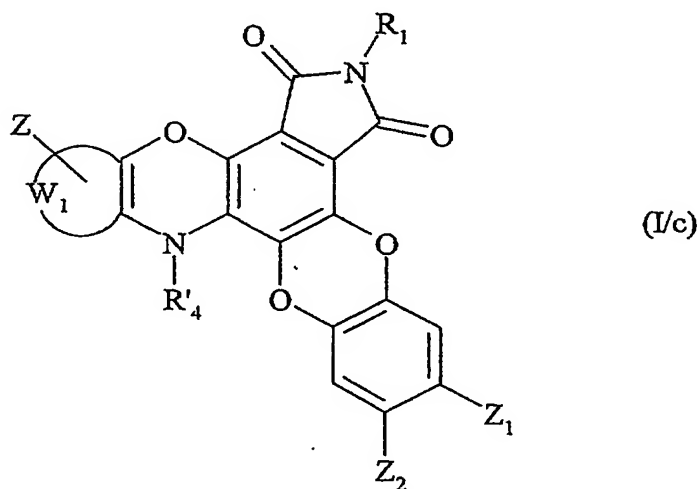
dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par un composé de formule (X) :



dans laquelle R_{1b} , différent de atome d'hydrogène et de groupement méthyle, a la même définition que R_1 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

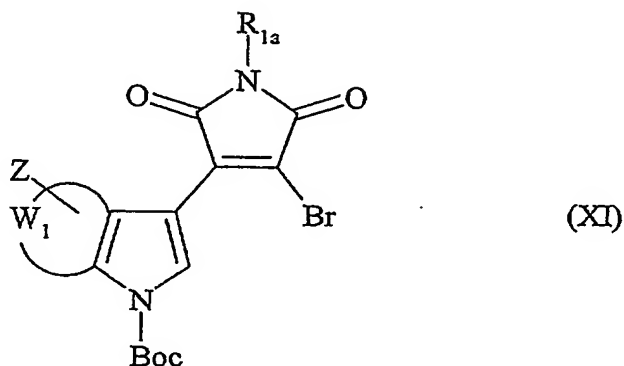


- 5 dans laquelle R_{1b} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés des formules (I/a) et (I/b) forment les composés de formule (I/c) :



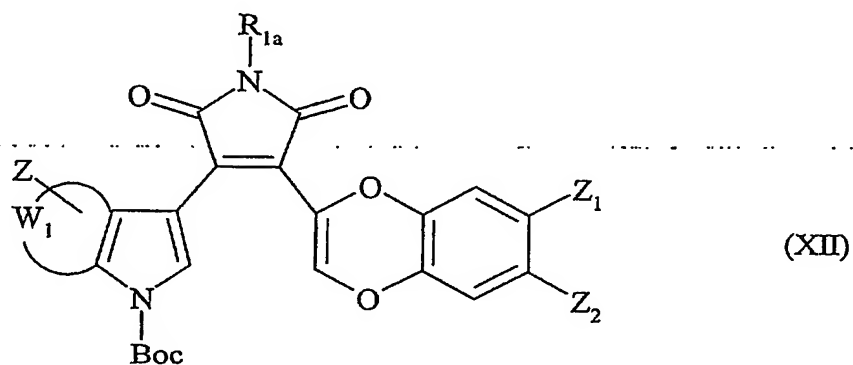
dans laquelle R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement P_G et R_1 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

- soit traité, en présence de chlorure de bistriphénylphosphinepalladium (II), par un composé de formule (XI) :



(XI)

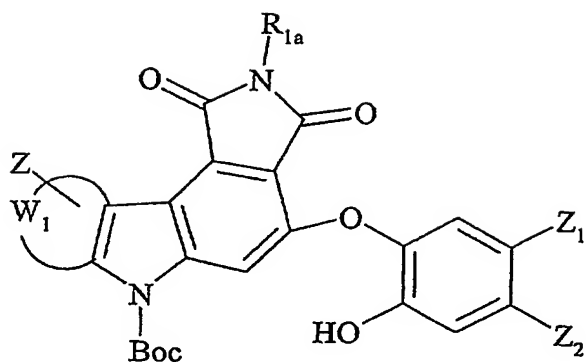
5 dans laquelle Boc représente un groupement tert-butoxycarbone et R_{1a}, W₁ et Z sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (XII) :



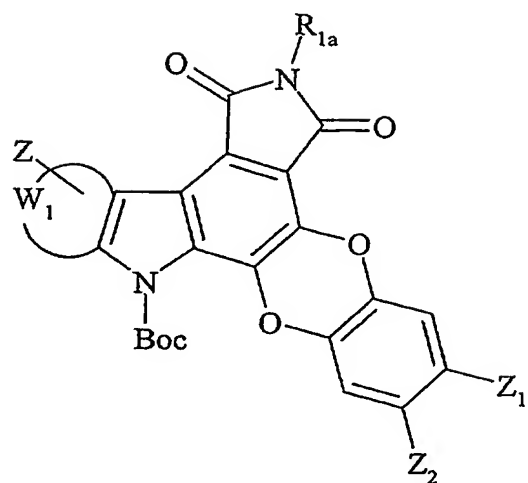
(XII)

dans laquelle Boc, R_{1a}, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment, composé de formule (XII) qui est :

- ♦ soit irradié par une lampe UV, en présence d'iode, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire aux composés de formules (I/d) et (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



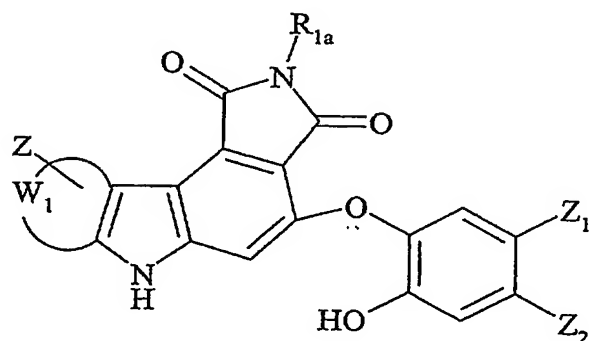
(I/d)



(I/e)

dans lesquelles Boc , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/d) :

- 5 ✧ dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

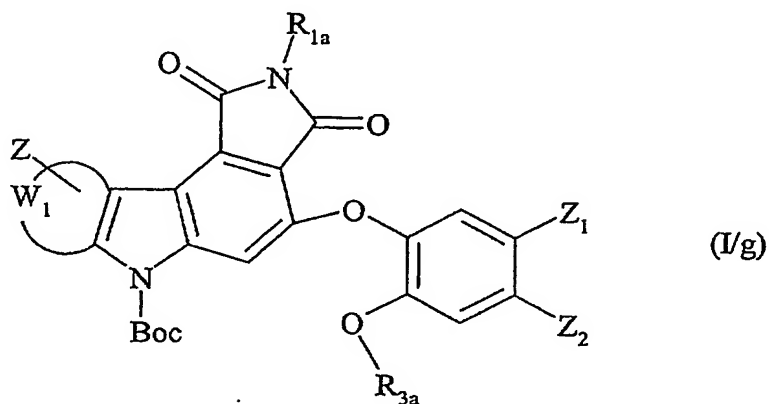


(I/f)

dans laquelle R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

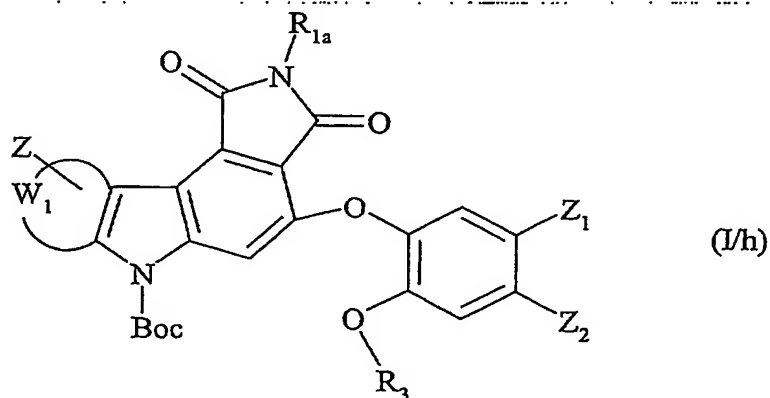
- 10 ✧ soit soumis éventuellement à l'action d'un composé de formule (XIII) :



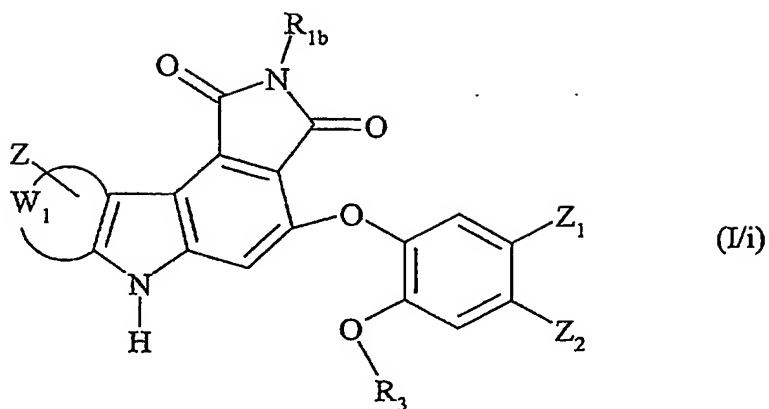


5 dans laquelle Boc , R_{1a} , R_{3a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/d), (I/e) et (I/g) forment le composé de formule (I/h) :

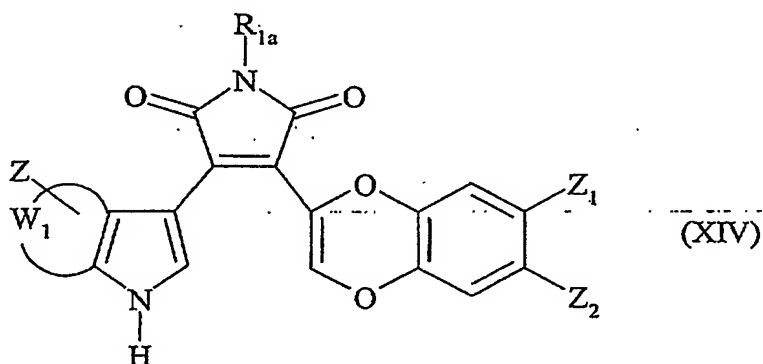


dans laquelle Boc, R_{1a}, R₃, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/h) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_{1b} , R_3 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

- ♦ soit soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (XIV) :



5

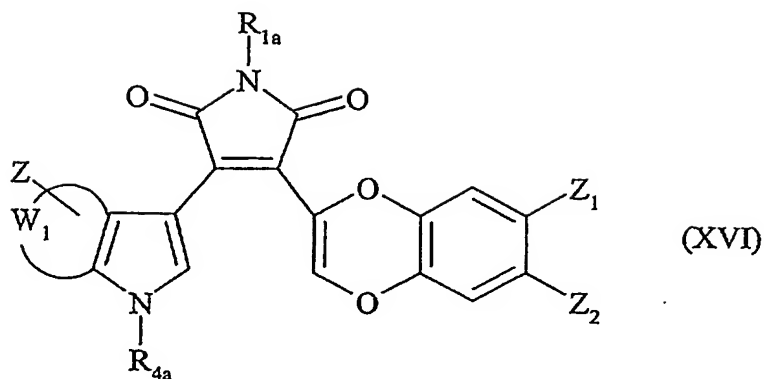
dans laquelle R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIV) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :

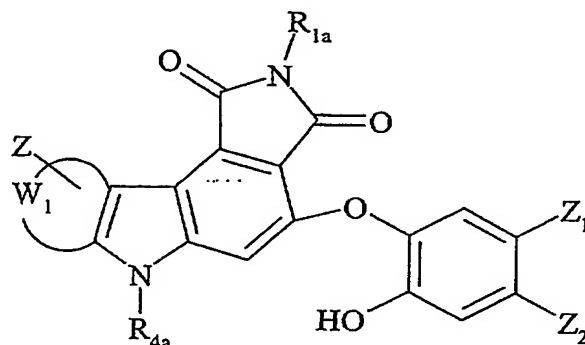
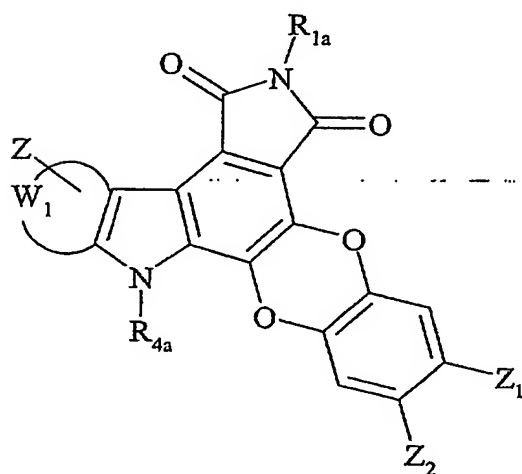


dans laquelle G représente un groupement partant et R_{4a} , différent de atome d'hydrogène, a la même définition que R_4 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XVI) :

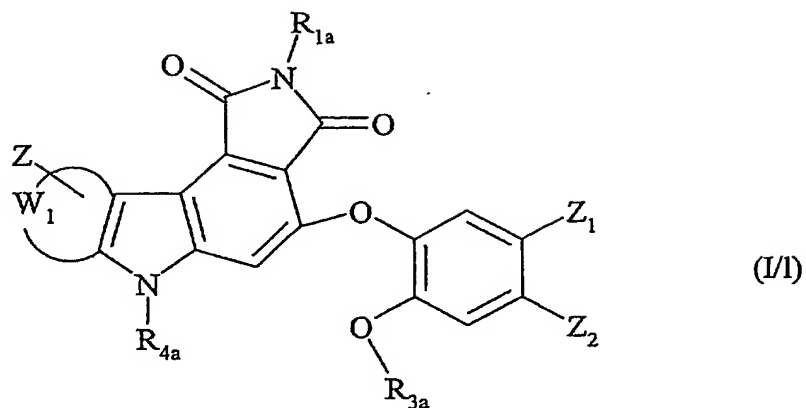
10



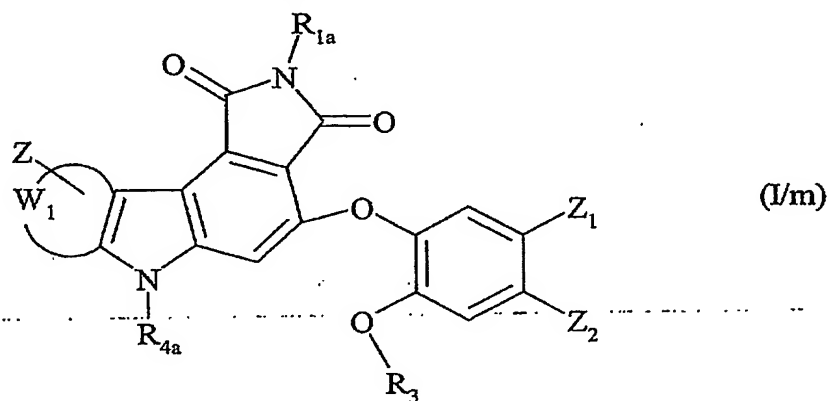
dans laquelle R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XVI) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le
composé de formule (XII) pour conduire aux composés de formules (I/j) et (I/k) cas
particulier des composés de formule (I) :



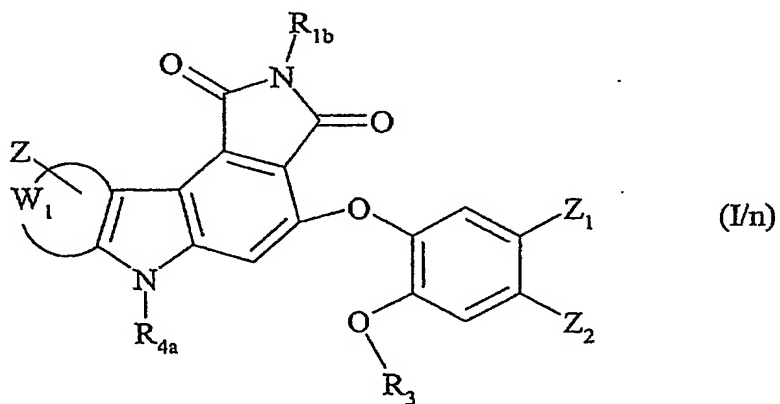
dans lesquelles R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/k) qui est éventuellement soumis à l'action d'un composé de
formule (XIII) tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/l) :



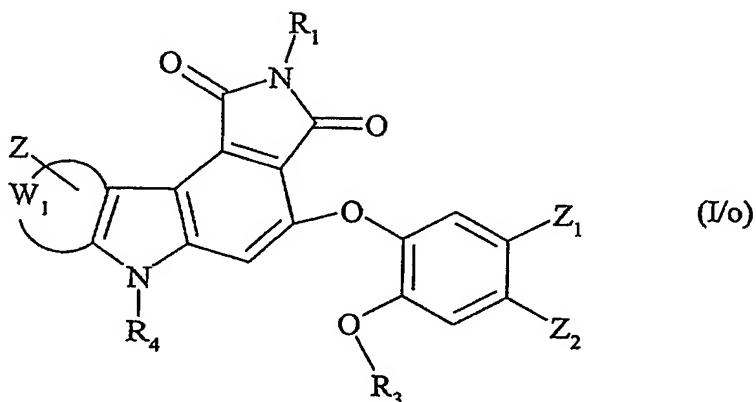
dans laquelle R_{1a} , R_{3a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
les composés de formule (I/j), (I/k) et (I/l) forment les composés de formule (I/m) :



- 5 dans laquelle R_{1a} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/m) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de
réaction que le composé de formule (I/h) pour conduire au composé de formule (I/n) :



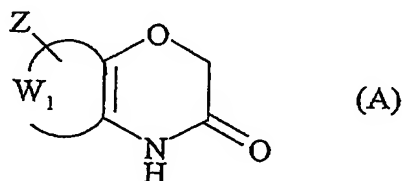
dans laquelle R_{1b} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/e), (I/h) et (I/i), (I/m) et (I/n) forment les composés de formule (I/o) :



5 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

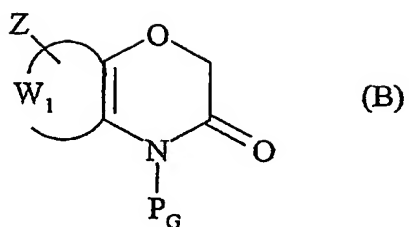
les composés de formule (I/a) à (I/o) forment l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (VI) peuvent avantageusement être obtenus à partir d'un composé de formule (A) :



dans laquelle Z et W_1 sont tels que définis précédemment,

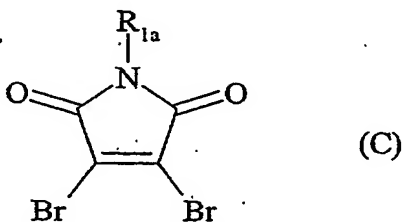
15 composé de formule (A) dont on protège la fonction amine avec un groupement protecteur P_G bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (B) :



dans laquelle P_G représente un groupement tert-butoxycarbonyle ou phénoxycarbonyle et W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

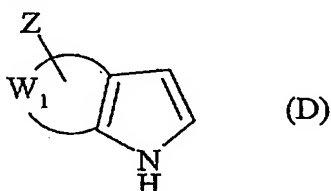
composé de formule (B) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (VI).

Les composés de formule (XI) peuvent avantageusement être obtenus à partir d'un composé de formule (C) :

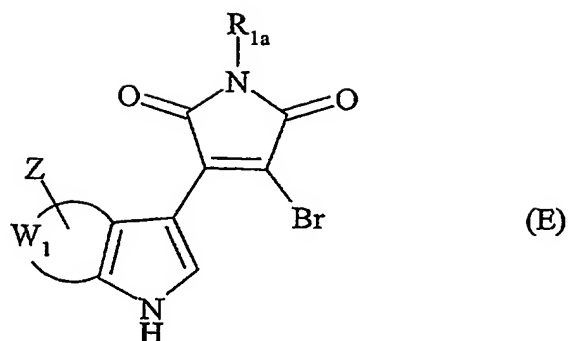


dans laquelle R_{1a} est tel que défini précédemment,

composé de formule (C) qui est traité, en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, par un composé de formule (D) :



dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis précédemment, pour conduire à un composé de formule (E) :



dans laquelle R_{1a} , Z et W_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (E), qui est mis à réagir avec du *di*-tert-butyl-dicarbonat en présence de 4-diméthylaminopyridine pour conduire au composé de formule (XI).

- 5 Les composés de formule (II), (VIII), (X), (XIV), (XVI), (A), (C) et (D) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique facilement accessibles à l'homme du métier.

10 Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais également sur des lignées de tumeurs solides ; ils ont également une action sur le cycle cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

15 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), leurs isomères optiques ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptables, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les

suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour, en une ou plusieurs administrations.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

PREPARATION A : Benzo[1,4]dioxine-2-yl(triméthyl)stannane

Stade A : 2,3-dibromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine

Sous atmosphère inerte, 73,45 mmol de 1,4-benzodioxane, 150 ml de tétrachlorure de carbone, puis 163,32 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé et 88,1 µmol de peroxyde de benzoyle sont mélangés. Le milieu réactionnel est porté à reflux à l'aide d'une lampe (60 W) pendant 6 heures. Le succinimide précipité est éliminé par filtration et le filtrat est concentré permettant d'isoler le produit attendu.

Stade B : Benzo[1,4]dioxine

73,45 mmol du composé obtenu au stade A précédent sont dissous dans 125 ml d'acétone, puis la solution est agitée pendant 2 heures à reflux, en présence d'iodure de sodium (359,9

mmol). Après évaporation du solvant, le résidu est mis en solution dans un mélange eau/acétate d'éthyle (100 ml/200 ml). La phase organique est ensuite lavée par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20%, puis la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), permet d'obtenir le produit attendu.

IR(film NaCl) : $\nu_{(C=C \text{ éther d'énol})} = 1665 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(C=C \text{ Ar})} = 1590 \text{ cm}^{-1}$.

Stade C : Benzo[1,4]dioxine-2-yl(triméthyl)stannane

14,91 mmol de 1,4-benzodioxine sont dissous dans 18 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère anhydre, et la température de la solution est abaissée à -78°C . 23,86 mmol d'une solution 1,5M de n-butyllithium dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel qui est agité à -78°C pendant 2h15. 37,28 mmol de chlorure de triméthylétain en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 45 minutes, puis remonté à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse à 15% en fluorure de potassium, et agité pendant 45 minutes. Les sels d'étain précipités sont éliminés par filtration, et la phase aqueuse extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et concentrées. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), permet d'obtenir le produit attendu.

IR(film NaCl) : $\nu_{(C=C \text{ éther d'énol})} = 1639 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(C=C \text{ Ar})} = 1592 \text{ cm}^{-1}$.

PREPARATION B : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-yl(tributyl)stannane

Stade A : 2,3-dihydronaphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 47,03 mmol de carbonate de potassium sec sont additionnés à une solution de 62,43 mmol de 2,3 dihydroxynaphtalène dans 150 ml d'acétone anhydre. Le

milieu réactionnel est porté à reflux, après addition de 17,2 mmol de 2,3-dibromopropanoate d'éthyle. 15 minutes plus tard, 47,03 mmol de carbonate de potassium sec, ainsi que 17,2 mmol de 2,3-dibromopropanoate d'éthyle sont à nouveau ajoutés au milieu réactionnel. Cette opération est encore répétée 2 fois, toutes les 15 minutes. Le reflux est maintenu pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, et le résidu lavé avec de l'acétone. Le filtrat est concentré, puis repris avec de l'acétate d'éthyle, et lavé avec 100 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium filtrées, et évaporées sous pression réduite. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'isoler le produit attendu.

IR(film NaCl) : $\nu_{\text{C=O}} = 1759 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 259 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade B : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, une solution de 25,94 mmol du composé obtenu au stade A précédent dans 120 ml de tétrachlorure de carbone, est portée à reflux à l'aide d'une lampe (60 W), en présence de 57,03 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé, et d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. L'agitation est maintenue à reflux pendant 2h30. Après refroidissement, le succinimide libéré est filtré, et le filtrat est concentré à sec sous vide. L'ester dibromé obtenu, est dissous dans 100 ml d'acétone, puis 129,62 mmol d'iodure de sodium sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 4 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans un mélange eau/acétate d'éthyle, et lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium 1M. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, et évaporée. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 98°C.

IR(KBR) : $\nu_{\text{C=O}} = 1724 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1682 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 257 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade C : Acide naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-carboxylique

Une solution de 24,58 mmol du composé obtenu au stade B précédent dans 25 ml de méthanol, est portée à reflux pendant une heure, en présence de 20 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium 1M. Après refroidissement, et évaporation du méthanol, le mélange réactionnel est acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M, jusqu'à obtention d'un pH = 1. Le précipité formé est filtré, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBR) : $\nu_{C=O} = 1678 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=C} = 1661 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3450 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 229 $[M + 1]^+$.

Stade D : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine

Une solution de 0,66 mmol du composé obtenu au stade C précédent dans 1 ml de quinoléine, est portée à 220°C pendant 3 heures, en présence d'une quantité catalytique de poudre de cuivre. Après refroidissement, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, et lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium filtrée, et concentrée. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 96-98°C.

IR(KBR) : $\nu_{C=C} = 1665 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1296 \text{ cm}^{-1}$.

Stade E : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-yl(tributyl)stannane

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de la préparation A à partir du composé du stade D précédent et du tributylétain.

IR(film NaCl) : $\nu_{C=O} = 1166, 1247 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 473 $[M + 1]^+$.

PREPARATION C : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

Stade A : 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazine-3-one-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol de 2H-1,4-benzoxazine-3-one dans 50 ml de tétrahydrofurane est refroidie à -78°C . A cette température, 11 mmol d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes de temps de contact à -78°C , 11 mmol de chloroformiate de phényle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

IR(film NaCl) : $\nu_{\text{C=O}} = 1739, 1796 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 270 ($M + 1$).

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol du produit obtenu au stade A précédent dans 50 ml de THF anhydre est refroidie à -78°C . A cette température 12 mmol de LDA 2M (dans une solution heptane /THF) sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation 12 mmol de chlorophosphate de diphenyle sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel qui est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à -78°C . Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

IR(film NaCl) : $\nu_{\text{C=O}} = 1748 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P=O}} = 1315 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 502 ($M + 1$).

**PREPARATION D : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4H-pyrido
[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

Stade A : 2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation C en utilisant le chloroformiate de phényle comme substrat.

Point de fusion : 97°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1717 \text{ cm}^{-1}$; 1803 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 271 ($M + 1$).

- 10 **Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation C à partir du composé du stade précédent.

Point de fusion : 82°C.

- 15 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1749 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{P=O} 1294 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 503 ($M + 1$).

PREPARATION E : 3-bromo-4-(1H-1-carboxylate de tert-butyle-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Stade A : 3-bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

- 20 11,16 mmol d'indole sont mis en solution dans 29 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère inerte. La température du milieu réactionnel est abaissée à -15°C , puis 17,85 mmol d'une solution 1M de bis(triméthylsilyl)lithium dans de l'hexane sont additionnées

goutte à goutte. Après agitation à -15°C pendant 1h10, 7,44 mmol de 2,3-dibromo-*N*-méthylmaléimide en solution dans 8 ml de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutées au milieu réactionnel, qui est ensuite agité pendant 20 minutes à -15°C , et 15 minutes de -15°C à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec quelques ml d'une solution aqueuse 0,3N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH d'environ 7. Puis quelques ml d'acétate d'éthyle sont additionnés, et la phase aqueuse est extraite quatre fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis évaporées. Le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol permettant d'isoler le produit attendu.

10 Point de fusion : 167°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1715, 1767 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3304 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $305 [\text{M} + 1]^+$.

Stade B : 3-bromo-4-(1*H*-1-carboxylate de *tert*-butyle-indol-3-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15 8,19 mmol du composé obtenu au stade A précédent sont mis en solution à 0°C dans 37,5 ml de tétrahydrofurane anhydre, en présence de 28,68 mmol de di-*tert*-butyldicarbonate, et de 614,5 μmol de 4-diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, et agité pendant 2h30. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est repris dans du méthanol, filtré, rincé avec du méthanol, puis séché sous vide, 20 permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 142°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1762 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $405 [\text{M} + 1]^+$.

PREPARATION F : 3-bromo-4-(1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

25 15,69 mmol d'indole sont mis en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère inerte. 15,69 mmol d'une solution de 3M de bromure d'éthylmagnésium dans

de l'éther diéthylique sont additionnées, et le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 1h30. Une fois refroidi, ce mélange est additionné goutte à goutte à une solution de 3,92 mmol 2,3-dibromomaléimide dans 6 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 20 ml d'une solution aqueuse 0,3N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 8,5, et quelques ml d'acétate d'éthyle sont additionnés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis évaporées à sec sous vide. Le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 300°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1772 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3343, 3699 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 291 $[M + 1]^+$.

PREPARATION G : 3-bromo-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 5-fluoroindole.

Point de fusion : > 300°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1705 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3358 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 323 $[M + 1]^+$.

PREPARATION H : 3-bromo-4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 6-fluoroindole.

Point de fusion : 201°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1767 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3312 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 323 $[M + 1]^+$.

PREPARATION I : 3-bromo-4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 5-fluoroindole.

Point de fusion : 219°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1723, 1769 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3358 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 309,5 $[M + 1]^+$.

PREPARATION J : 3-bromo-4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 6-fluoroindole.

Point de fusion : 199°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1723, 1778 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3329 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 309 $[M + 1]^+$.

15 **PREPARATION K : 5-(benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate de tert-butyle**

Stade A : 3-[5-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 5-benzyloxyindole.

20 Point de fusion : 150°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1698 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3315 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 411 $[M + 1]^+$.

Stade B : 5-(benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

5 **Point de fusion** : 155°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1709, 1738, 1773 cm^{-1} .

Spectre de masse : 511 $[M + 1]^+$.

PREPARATION L : 6-(benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

10 **Stade A** : 3-[6-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 6-benzyloxyindol-3-yl.

Point de fusion : 138°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1705, 1762 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3314 cm^{-1} .

15 **Spectre de masse** : 411 $[M + 1]^+$.

Stade B : 6-(benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

20 **Point de fusion** : 158°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1715, 1737, 1745 cm^{-1} .

Spectre de masse : 511 $[M + 1]^+$.

PREPARATION M : 5-(benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1H-pyrrole-2,5-dione

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 5-benzyloxyindole.

Point de fusion : 154°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3333 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 397 $[M + 1]^+$.

- 10 **Stade B** : 5-(benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : 134°C.

- 15 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1743, 1768, 1801 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 495 $[M - \text{Boc}]^+$.

PREPARATION N : 6-(benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

- 20 **Stade A** : 3-[6-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 6-benzyloxyindole.

Point de fusion : 166°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1697, 1762 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3353 cm^{-1} .

Spectre de masse : 397 $[\text{M} + 1]^+$.

5 **Stade B** : 6-(benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : 120°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1719, 1744, 1764, 1807 cm^{-1} .

10 **PREPARATION O** : 7-(benzyldioxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 1-(benzyldioxy)-2-nitrobenzène

15 A une solution d'ortho-nitrophénol sec (79 mmol) dans 200 ml d'acétone, sont additionnées 127 mmol de carbonate de potassium, ainsi que 79 mmol de bromure de diphenylméthane. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6 heures, puis est abaissé à température ambiante et agité encore une nuit. Le milieu réactionnel est filtré et rincé à l'acétone. Le filtrat est évaporé, puis repris avec de l'éther diéthylique et hydrolysé. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique, puis la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est repris avec de l'éther de pétrole, filtré, rincé avec de l'éther de pétrole, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

20

Point de fusion : 98°C.

Spectre de masse : 323 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

Stade B : 7-(benzhydrixyloxy)-1H-indole

11,95 mmol du composé obtenu au stade A précédent sont dissous, sous atmosphère inerte, dans 80 ml de tétrahydrofurane anhydre. La température du milieu réactionnel est alors abaissée à -40°C, puis, 41,84 mmol d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans le tétrahydrofurane sont additionnés goutte à goutte, à la solution, qui est ensuite agitée pendant 2h50, de -40°C, à 0°C. Le mélange réactionnel est hydrolysé à 0°C, avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées, et évaporées. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 114°C (décomposition).

IR(HBR) : $\nu_{\text{NH}} = 3425 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 300 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade C : 3-[7-(benzhydrixyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec des composés du stade B précédent.

Point de fusion : 205°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1699, 1763 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3345 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 487 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade D : 7-(benzyhydrixyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade C précédent.

Point de fusion : 148°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1709, 1759 cm^{-1} .

Spectre de masse : 587 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 1 : 7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-15(6H)carboxylate de phényle

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère inerte, un mélange de 1 mmol du composé de la préparation C, 2 mmol du composé de la préparation A, 3 mmol de chlorure de lithium et 5% de tétrakis (triphénylphosphine)palladium (0) dans 5 ml de tétrahydrofurane est chauffé à reflux. Après refroidissement et concentration, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 75°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1739 cm^{-1} .

Spectre de masse : 386 $[M + 1]^+$.

Stade B : 7-méthyl-6,8-dioxo-5b,6,7,8,8a,8b-hexahydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-15(5aH)-carboxylate de phényle

Dans un système clos, 1 mmol du composé obtenu au stade A précédent et 3 mmol de N-méthylmaléimide sont agités à 95°C pendant 2 heures en présence de quelques gouttes de toluène. Une purification par chromatographie su gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 3/7), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : > 250°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1709, 1769 cm^{-1} .

Spectre de masse : 497 $[M + 1]^+$.

Stade C : 7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
phénoxazine-15(6H)-carboxylate de phényle

Sous atmosphère inerte, 1 mmol du composé obtenu au stade B précédent et 3 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé sont chauffés dans du tétrachlorure de carbone distillé à reflux pendant 7 minutes à l'aide d'une lampe (60 W) en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Après refroidissement, la solution est filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 1/1), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 130°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1714, 1745 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 493 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 2 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
phénoxazine-6,8(7H,15H)-dione

Sous atmosphère inerte, 0,1 mmol du composé de l'exemple 1 dans 2 ml de N,N-diméthyléthylène diamine sont chauffés à 100°C pendant 6 heures. Après refroidissement, la solution est concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 8/2), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 150°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1751 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3423 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 430 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 3 : 7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido
[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-15(6H)-carboxylate de
phényle

Stade A : *3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 1 à partir du composé de la préparation D.

5 **Point de fusion :** 142°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1741 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 387 $[M + 1]^+$.

Stade B : *7-méthyl-6,8-dioxo-5b,6,7,8,8a,8b-hexahydro[1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-15(5aH)-carboxylate de phényle*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 1 à partir du composé au stade A précédent.

Point de fusion : 245°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1709, 1769 \text{ cm}^{-1}$.

15 **Spectre de masse :** 498 $[M + 1]^+$.

Stade C : *7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-15(6H)-carboxylate de phényle*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

20 **Point de fusion :** > 250°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1711, 1760 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 494 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 4 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6]
[1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-6,8(7H,15H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 3.

5 Point de fusion : 150°C (dégradation).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1703, 1759 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3433 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 431 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 5 : 7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo
[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

10 Stade A : 3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 592,23 μmol du composé de la préparation A dans 10 ml de 1,4-dioxane sont additionnés, 493,52 μmol du composé de la préparation E, 49,35 μmol d'iodure de cuivre, et 49,35 μmol de tétrakistriphénylphosphine de palladium. Le milieu réactionnel est
15 chauffé à 100°C, sous atmosphère inerte, pendant 3h35. La solution est ensuite filtrée pour éliminer les restes de palladium, et le filtrat est évaporé. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle/triéthylamine : 8/1, 9/0,1), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 140°C.

20 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1704, 1740 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 459 $[M + 1]^+$.

Stade B : 7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

218,1 μmol du composé obtenu au stade A précédent et 5,91 mmol d'iode bisublimé, sont mis en solution dans 500 ml de toluène, à l'intérieur de la cuve de l'appareil à irradier. Après 30 minutes d'irradiation, sous agitation, le milieu réactionnel est refroidi, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. Un lavage avec 80 ml d'une solution aqueuse à 20 % de thiosulfate de sodium est effectué, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées sous vide. Un résidu mi-huileux, mi-solide marron est recueilli. De la même manière, et avec les mêmes quantités, la procédure est répétée encore cinq fois. Les bruts réactionnels des six essais sont réunis. Un lavage avec de l'acétate d'éthyle est effectué sur les six bruts réactionnels, qui sont ensuite filtrés. Le filtrat est évaporé, puis repris dans du méthanol, filtré, rincé avec du méthanol, puis séché sous vide permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 189°C (décomposition).

Spectre de masse : 457 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 6 : 7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8
(7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4-(1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

331,54 μmol du composé du stade A de l'exemple 5 sont mis en solution dans 9 ml d'acide formique. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte et à température ambiante pendant 3h30. Le solvant est éliminé sous pression réduite, puis le résidu est lavé, filtré, et rincé avec du méthanol, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 219°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 359,5 $[M + 1]^+$.

Stade B : 7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Dans un réacteur à irradiation 418,5 μmol du composé obtenu au stade A précédent sont mis en solution dans 50 ml de toluène, puis 5,91 mmol d'iode bisublimé sont introduits dans le milieu réactionnel. L'irradiation est réalisée à 500 W pendant 1h10. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec 80 ml d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20 %, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées. Le résidu solide obtenu, est lavé dans un premier temps avec de l'éther diéthylique, puis filtré. Dans un second temps, il est lavé avec de l'acétate d'éthyle, puis du tétrahydrofurane, et filtré. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : $> 355^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1692, 1703 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3343 \text{ cm}^{-1}$.

Spéctre de masse : $357 [\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 7 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

238,5 μmol du composé de l'exemple 6 sont mis en solution dans 4 ml de *N,N*-diméthyléthylènediamine. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 16 heures, puis il est refroidi, et concentré. Le résidu obtenu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 298°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1703, 1753 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3441 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $414 [\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 8 : 7,13-diméthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8
(7*H*,13*H*)-dione

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 69,76 μmol du composé obtenu au stade A de l'exemple 6, 111,62 μmol de soude, 7,46 μmol de chlorure de benzyltriéthylammonium, et 418,58 mmol d'iodure de méthyle, sont mis en solution dans 0,5 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h45, puis le solvant est éliminé sous vide. Une purification
10 par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3 à acétate d'éthyle), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 204°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1697 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 373 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade B : 7,13-diméthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8
15 (7*H*,13*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 5 à partir des composés obtenus au stade A précédent.

EXEMPLE 9 : 13-éthyl-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

20 **Stade A :** 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4-(1-éthyl-1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 8 à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 6 en remplaçant l'iodure de méthyle par de l'iodure d'éthyle.

Stade B: 13-éthyl-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

5 **EXEMPLE 10 :** Naphto[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H,16H)-dione

Stade A : 3-(1H-indol-3-yl)-4-naphto[2,3-b][1,4]dioxin-2-yl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir des composés des préparations B et F.

10 **Point de fusion :** 261°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1759 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3171, 3398 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 395 $[M + 1]^+$.

Stade B : Naphto[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H,16H)-dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade précédent.

EXEMPLE 11 : 10-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation G.

Point de fusion : 229°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1698 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3380 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 377 $[M + 1]^+$.

Stade B : 10-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

10 Point de fusion : > 355°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1699, 1753 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3339 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 375 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 12 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 11.

Point de fusion : 337°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1755 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 432 $[M + 1]^+$.

20 **EXEMPLE 13 :** 11-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation H.

Point de fusion : 214°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1693 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3322 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 377 $[M + 1]^+$.

Stade B : 11-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8 (7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

10 Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697, 1752 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3349 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 375 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 14 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-11-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo [3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 13.

Point de fusion : 301°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1703, 1752 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3439 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 432 $[M + 1]^+$.

20 **EXEMPLE 15 :** 10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8 (7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation I.

Point de fusion : 241°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1693 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3177, 3335 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 363 $[M + 1]^+$.

Stade B : 10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

10 Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1707 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3258, 3379 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 361 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 16 : 11-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

15 Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation J.

Point de fusion : 203°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697, 1762 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3179, 3344 \text{ cm}^{-1}$.

20 Spectre de masse : 363 $[M + 1]^+$.

Stade B : 11-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : $> 360^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3190, 3455 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 361 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 17 : 10-(benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino
[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-5-(benzyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation K.

Point de fusion : 93°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1703, 1706, 1737, 1741 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 565,5 $[\text{M} + 1]^+$.

15 Stade B : 10-(benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino
[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

177,1 μmol du composé obtenu au stade A précédent, et 5,91 mmol d'iode bisublimé, sont mis en solution dans 500 ml de toluène, à l'intérieur de la cuve de l'appareil à irradier. Après 40 minutes d'irradiation à 500 W, sous agitation, le milieu réactionnel est refroidi,
20 puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. Un lavage avec 80 ml d'une solution aqueuse à 20% de thiosulfate de sodium est effectué, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées sous vide. De la même manière, et dans les mêmes quantités, la procédure est répétée encore deux fois. Les bruts réactionnels des trois essais

sont réunis, et le solide marron obtenu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 302°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1705, 1731, 1760 cm^{-1} .

5 Spectre de masse : 463 [M-Boc + 1]⁺.

**EXEMPLE 18 : 10-hydroxy-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione**

44,4 μmol du composé de l'exemple 17 sont dissous, sous atmosphère inerte, dans 3,5 ml de dichlorométhane anhydre. Une solution 1M de tribromure de bore dans le
10 dichlorométhane (89 μmol) est ensuite additionnée à la solution refroidie à 0°C, goutte à goutte, et sous une vive agitation. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 minutes, puis 1h15 en, le laissant revenir à température ambiante. Après hydrolyse avec de l'eau distillée, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle, et la phase aqueuse
15 extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, et évaporées à sec. Le résidu obtenu est lavé, filtré, et rincé avec du méthanol, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 350°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1691, 1749 cm^{-1} ; $\nu_{OH,NH}$ = 3345 cm^{-1} .

Spectre de masse : 373 [M + 1]⁺.

20 **EXEMPLE 19 : 10-(benzyloxy)-7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]
pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 17.

Point de fusion : 254°C (décomposition).

25 IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1701, 1751 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3433 cm^{-1} .

Spectre de masse : 520,5 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 20 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 19.

Point de fusion : $> 360^\circ\text{C}$.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1697 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3447 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 430 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 21 : 11-(benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6*H*)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-6-(benzyloxy)-1*H*-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation L.

Point de fusion : 88°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1703, 1737 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 565 $[M + 1]^+$.

Stade B : 11-(benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6*H*)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 17 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 204°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1703, 1747 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 463 $[\text{M-Boc} + 1]^+$.

EXEMPLE 22 : 11-hydroxy-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 21.

Point de fusion : 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1684, 1696, 1737 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3317, 3442 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 373 $[\text{M} + 1]^+$.

- 10 **EXEMPLE 23** : 11-(benzyloxy)-7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]
pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 21.

Point de fusion : 262°C (décomposition).

- 15 IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1701, 1750 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3432 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 520,5 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 24 : 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]
pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 23.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1686 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3405 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 430 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 25 : 10-(benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-5-(benzyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation M.

Point de fusion : 76°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1741, 1763, 1797 cm^{-1} .

Spectre de masse : 551,5 [M-Boc + 1]⁺.

- 10 **Stade B :** 10-(benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

- Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : > 304°C.

- 15 IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1719, 1731 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3198 cm^{-1} .

Spectre de masse : 549,5 [M + 1]⁺.

EXEMPLE 26 : 10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 8 à partir du composé de l'exemple 25.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1712, 1750 cm^{-1} ; $\nu_{NH,OH}$ = 3061, 3218, 3442 cm^{-1} .

Spectre de masse : 359 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 27 : 11-(benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-6-(benzyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation N.

Point de fusion : 81°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1716, 1739, 1762 cm^{-1} .

Spectre de masse : 551,5 $[M\text{-Boc} + 1]^+$.

Stade B : 11-(benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 199°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1731, 1761 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3384 cm^{-1} .

Spectre de masse : 549,5 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 28 : 11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 8 à partir du composé de l'exemple 27.

Point de fusion : > 340°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1711, 1745 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3054, 3197, 3427 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 359 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 29 : 6-méthyl-5,7-dioxo-6,7-dihydronaphtho[2',3':5,6][1,4]dioxino
[2,3-a] pyrrolo[3,4-c]carbazole-16(5H)-carboxylate de tert-butyle

5 Stade A : 3-(1-méthyl-4-naphtho[2,3-b][1,4]dioxin-2-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-
pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation B.

Point de fusion : 158°C.

10 IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1702, 1736 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 409 $[\text{M-Boc} + 1]^+$.

Stade B : 6-méthyl-5,7-dioxo-6,7-dihydronaphtho[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a]
pyrrolo[3,4-c]carbazole-16(5H)-carboxylate de tert-butyle

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 5 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

EXEMPLE 30 : 8-(benzyloxy)-4-(2-hydroxyphénoxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo
[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu lors de la purification du composé du stade B de l'exemple 27.

20 Point de fusion : 198°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1725, 1757 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3277 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 551,5 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 31 : 9-(benzyloxy)-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-butyle

Dans un réacteur à irradiation, 177,1 μmol du composé obtenu au stade A de l'exemple 17 sont mis en solution dans 500 ml de toluène, puis 5,91 mmol d'iode bisublimé sont introduits dans le milieu réactionnel. L'irradiation est réalisée à 500 W pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec 80 ml d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20 %, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées à sec sous vide. De la même manière, et dans les mêmes quantités, la réaction est encore exécutée trois autres fois. Les bruts réactionnels des trois essais sont réunis. Le résidu obtenu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol puis évaporé. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 4/6), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 170°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1700, 1727, 1759 cm^{-1} ; ν_{OH} = 3425 cm^{-1} .

Spectre de masse : 565,0 $[\text{M}^+ + 1]^+$.

EXEMPLE 32 : 9-hydroxy-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3(2*H*,6*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 31.

Point de fusion : 277°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1698, 1757 cm^{-1} ; $\nu_{\text{OH,NH}}$ = 3366 cm^{-1} .

Spectre de masse : 375 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 33 : 4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 740,2 μmol du composé de la préparation A dans 12,5 ml de 1,4-dioxane sont additionnés, 616,9 μmol du composé de la préparation E, 61,7 μmol d'iodure de cuivre, et 61,7 μmol de tétrakis triphénylphosphine de palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C, sous atmosphère inerte, pendant 21 heures. La solution est ensuite filtrée pour éliminer les restes de palladium, et le filtrat est évaporé à sec. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 182°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1697, 1730, 1757 cm^{-1} ; ν_{OH} = 3432 cm^{-1} .

Spectre de masse : 459 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 34 : 4-(2-méthoxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo
[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 152,68 μmol du composé de l'exemple 33 dans 5 ml d'acétone, sont additionnés 458,05 μmol de carbonate de potassium sec, et 763,41 μmol d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux et agité pendant 2h25. Le solvant est ensuite éliminé sous vide, et le résidu recueilli est lavé, filtré, et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 333°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1705, 1724 cm^{-1} .

Spectre de masse : 473,5 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 35 : 4-(2-méthoxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-
1,3(2H,6H)-dione

84,6 μmol du composé de l'exemple 34 sont mis en solution dans 2 ml d'acide trifluoroacétique, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. L'acide est éliminé sous vide, puis le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 228°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1698, 1753 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3341, 3643 cm^{-1} .

Spectre de masse : 373 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 36 : 4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3
(2*H*,6*H*)-dione

261,7 μmol du composé de l'exemple 33 sont mis en solution dans 7 ml d'acide formique, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. L'acide est éliminé sous vide, puis le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 258°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1695, 1757 cm^{-1} ; $\nu_{OH,NH}$ = 3243, 3525 cm^{-1} .

Spectre de masse : 359 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 37 : 2-méthyl-1,3-dioxo-4-(2-([(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}phénoxy)-
2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-
butyle

124,3 μmol du composé de l'exemple 33 sont dissous, sous atmosphère anhydre, dans 1 ml de dichlorométhane sec. La température de la solution est abaissée à 0°C, puis 161,5 μmol de triéthylamine, et 161,5 μmol d'anhydride triflique, sont successivement additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est agité de 0°C à température ambiante, pendant 1h20. Après hydrolyse avec de l'eau distillée, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, puis la phase aqueuse extraite trois fois avec le même solvant. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 182°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1710, 1737, 1766 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $591 [M + 1]^+$.

EXEMPLE 38 : Trifluoro-méthanesulfonate-2-[(2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]carbazol-4-yl)oxy]phényle

5 Sous atmosphère inerte, 67,7 μmol du composé de l'exemple 37 sont dissous dans 1 ml de diméthylformamide distillé, en présence de 6,8 μmol de chlorure de bistriphénylphosphine de palladium, 203,1 μmol de chlorure de lithium sec, et de 81,2 μmol de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène. Après 4h20 d'agitation à 140°C , le milieu réactionnel est refroidi, puis le diméthylformamide éliminé. Une purification par chromatographie sur gel
10 de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 214°C .

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1700-1708, 1757 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3430 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $491 [M + 1]^+$.

EXEMPLE 39 : 8-(benzyloxy)-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle

15

Le produit attendu est obtenu lors de la purification du composé du stade B de l'exemple 21.

Point de fusion : 191°C .

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1734 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3425 \text{ cm}^{-1}$.

20 Spectre de masse : $565 [M + 1]^+$.

EXEMPLE 40 : 8-(benzyloxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-4-(2-[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy)phénoxy)-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 37 à partir du composé de l'exemple 39.

Point de fusion : 186°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1703, 1714, 1724 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 697 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 41 : 8-hydroxy-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]
carbazole-1,3(2*H*,6*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 39.

10 Point de fusion : 200°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1691 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH,NH} = 3399 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 375 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 42 : 12-(benzhydryloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]
benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6*H*)-carboxylate
de tert-butyle

15

Stade A : 7-(benzhydryloxy)-3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-
dihydro-1*H*-pyrrolo-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation O.

20 Point de fusion : 138°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1707, 1753 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 641,5 $[M + 1]^+$.

Stade B : *12-(benzhydryloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino
[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 17 à partir du composé du stade A précédent.

5 **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

EXEMPLE 43 : Activité in vitro

✧ Leucémie murine L1210

La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire.

✧ Lignées cellulaires humaines

Les composés de l'invention ont également été testés sur des lignées cellulaires humaines issues de tumeurs solides selon le même protocole expérimental que celui décrit sur la leucémie murine L1210 mais avec des temps d'incubation de 4 jours au lieu de 2 jours. A titre indicatif, le composé de l'exemple 20 présente un IC₅₀ de l'ordre de 10 à 200 nM sur des lignées humaines issues de carcinome de la prostate, de carcinome pulmonaire non à petites cellules, de carcinome du colon et de carcinome épidermoïde.

EXEMPLE 44 : Action sur le cycle cellulaire

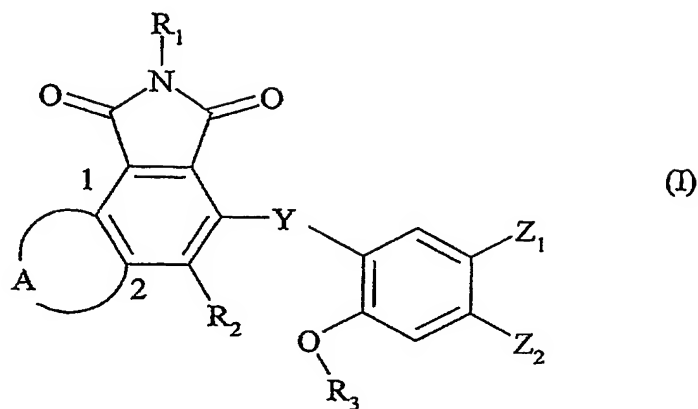
Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produit testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés de l'invention sont particulièrement intéressants. Ainsi, ils induisent une accumulation d'au moins 70 % des cellules en phase G2 + M après 21 heures à une concentration inférieure à 2.5 µM.

EXEMPLE 45 : Composition pharmaceutique : soluté injectable

Composé de l'exemple 20 10 mg
 Eau distillée pour préparations injectables..... 25 ml

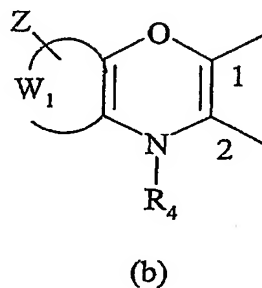
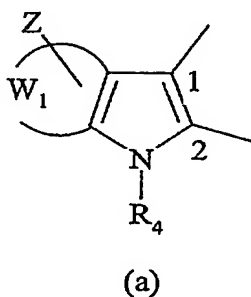
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • A représente avec les atomes de carbone auquel il est lié, un groupement de formule (a) ou (b) :



dans lesquels :

✧ W₁ représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

✧ Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy

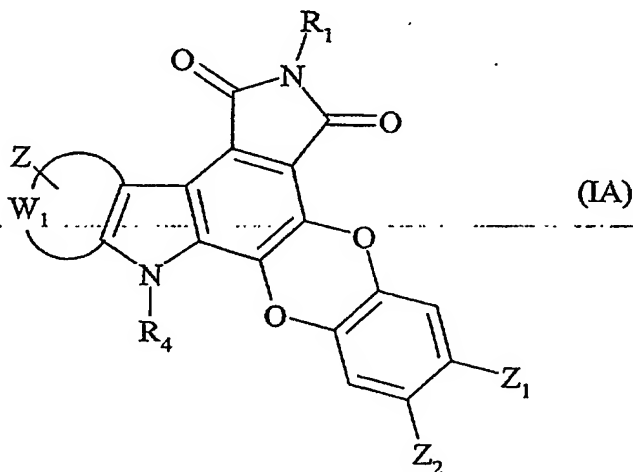
(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 5 ✧ R₄ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement -C(O)-OR'₅, dans lequel R'₅ représente un groupement choisi parmi groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10 • Y représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou groupement méthylène,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, et dans ce cas :
 R₃ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou SO₂CF₃,
- 15 • ou bien R₂ et R₃ forment une liaison,
- R₁ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OR''₅, -NR''₅R''₆, dans lesquels R''₅ et R''₆ ont les mêmes définitions que R₅ et R₆ tels que définis précédemment,
- 20 • Z₁ et Z₂ identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène ou,
 Z₁ et Z₂ forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un groupement phényle,
- 25 étant entendu que, lorsque Z représente un atome d'hydrogène alors R₁ est différent de atome d'hydrogène,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

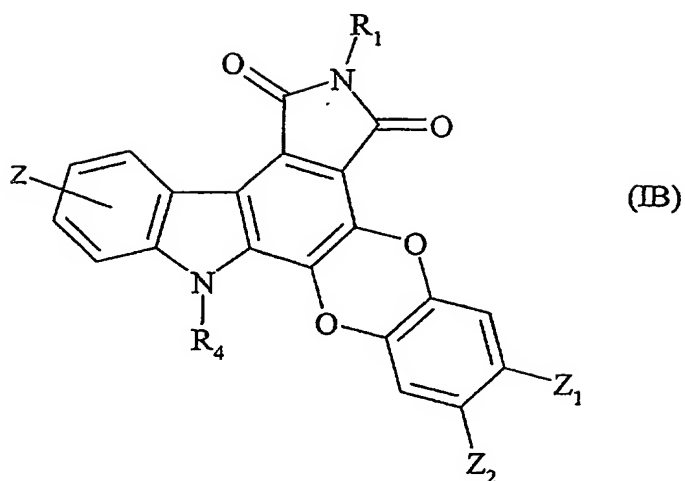
étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



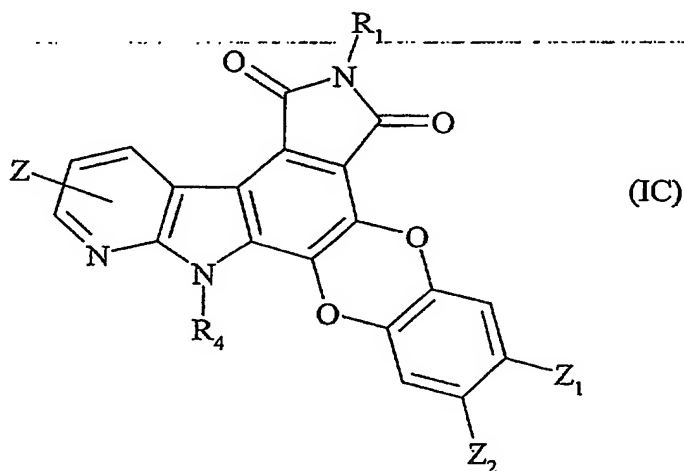
dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



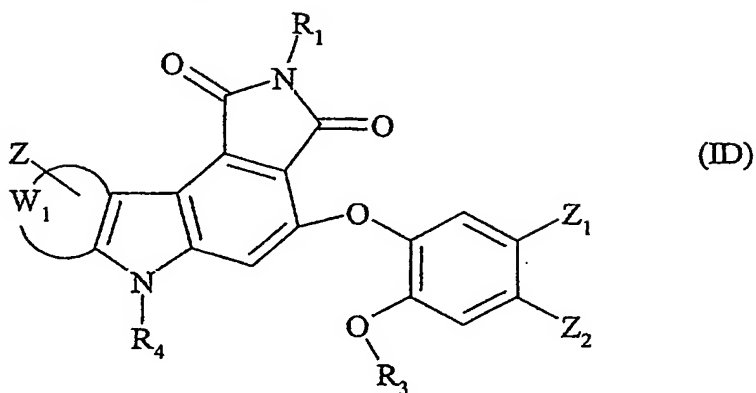
dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :



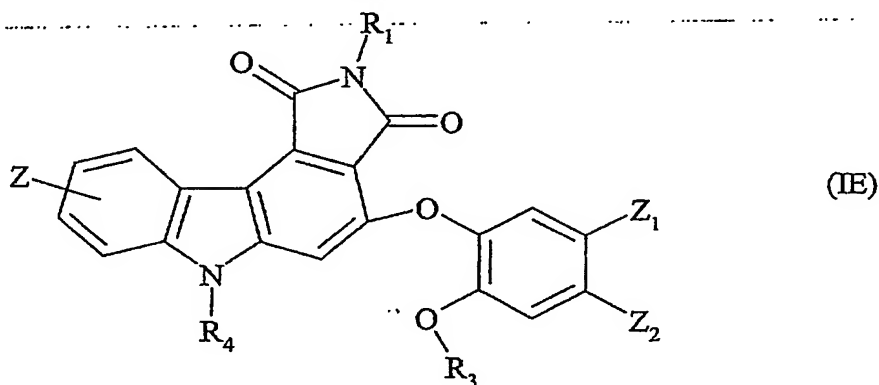
dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (ID) :



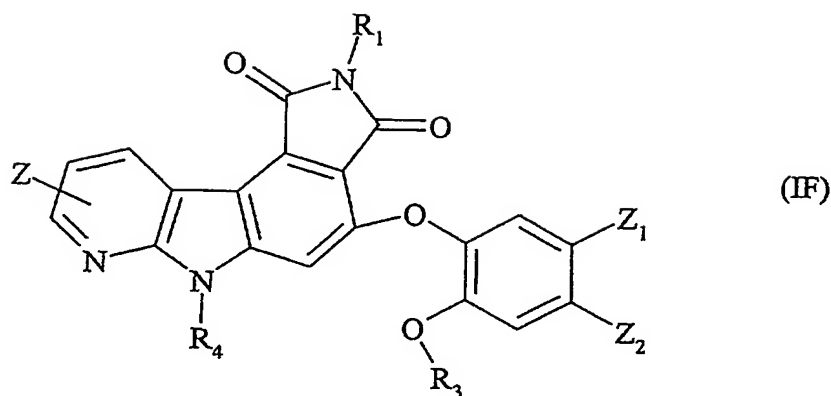
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IE) :



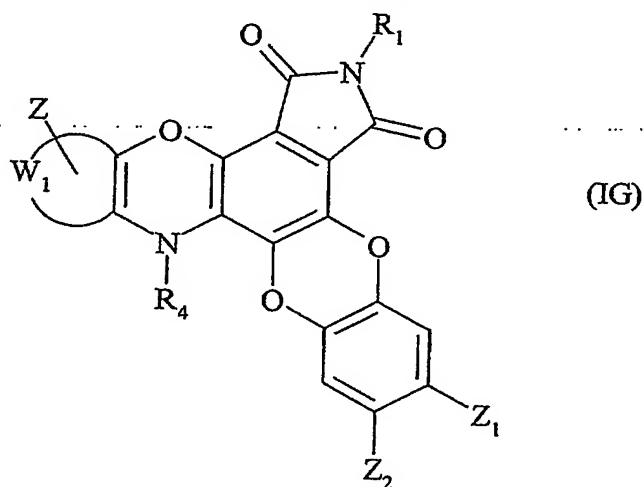
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IF) :



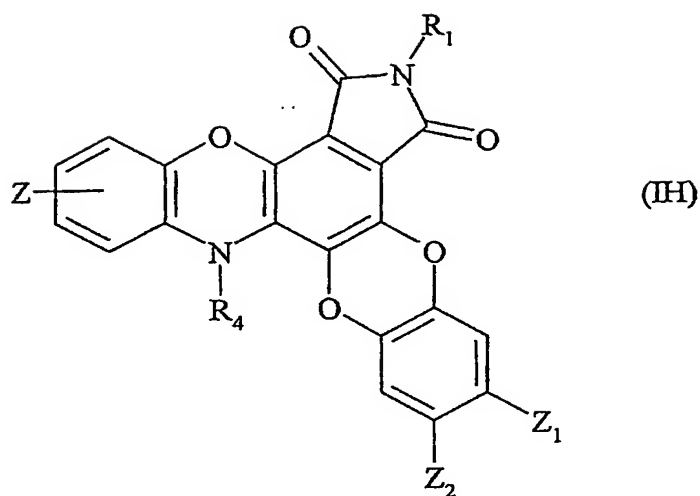
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IG) :



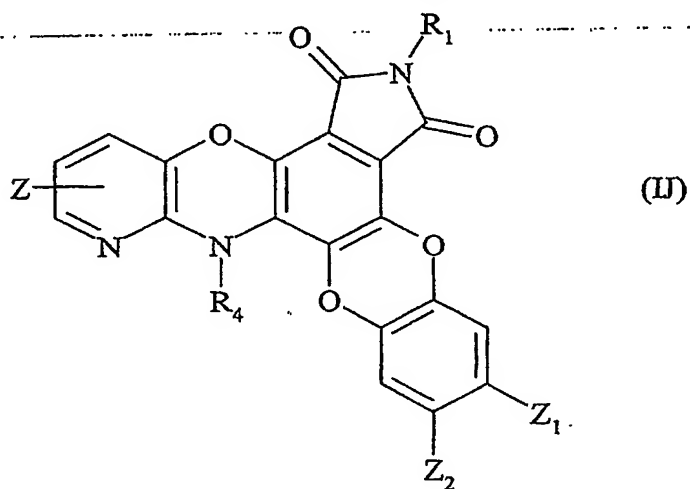
dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 8, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IH) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

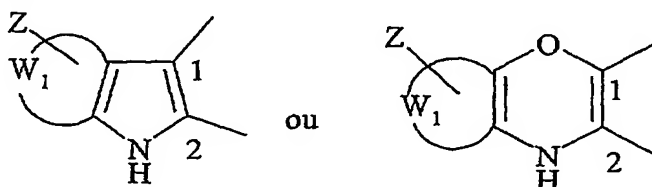
- 5 10. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 8, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IJ) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que Z représente un atome d'hydrogène, halogène ou un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 12. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisés en ce que A, avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, représentent les groupements de formules :



10 leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 14. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi $-NR_5R_6$, dans lequel R_5 et R_6 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

15. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce que Z_1 et Z_2 représentent l'atome d'hydrogène, leurs énantiomères,

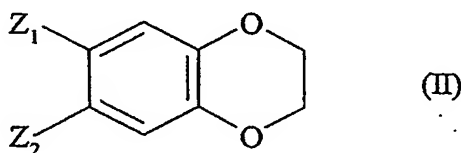
diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-6,8-dione.

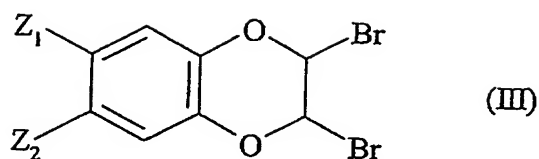
leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

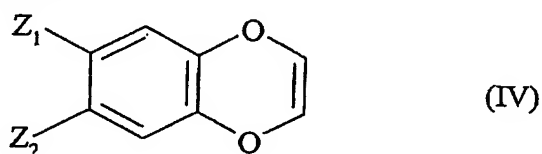


dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I),

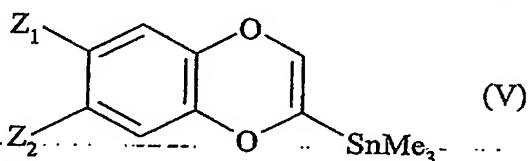
composé de formule (II) que l'on fait réagir avec du N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (III) qui est mis à réagir avec de l'iodure de sodium pour conduire
au composé de formule (IV) :

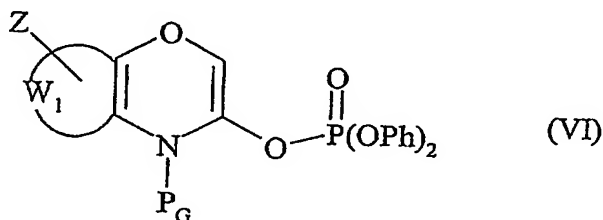


dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du n-butyllithium puis du chlorure
de triméthylétain pour conduire au composé de formule (V) :

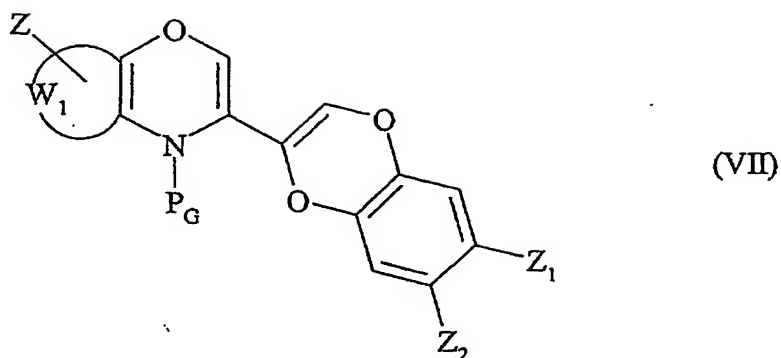


10 dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui est :

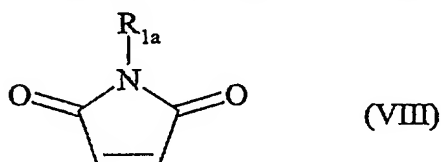
- soit traité, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0), par un
composé de formule (VI) :



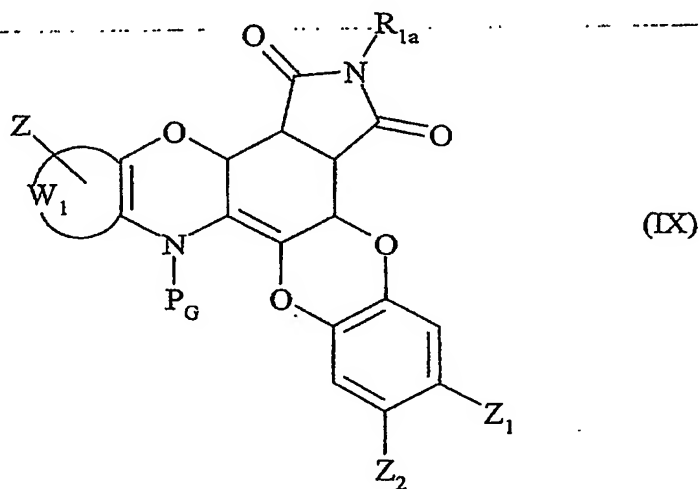
15 dans laquelle P_G représente un groupement protecteur des amines bien connu en
synthèse organique et W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire
au composé de formule (VII) :



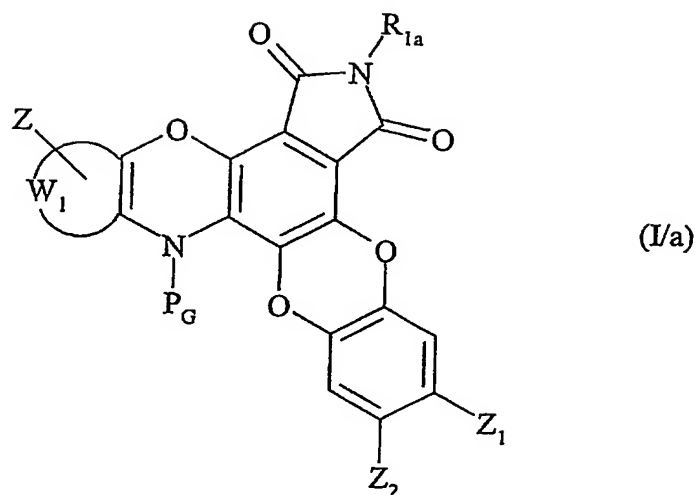
dans laquelle P_G , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VII) qui est traité par un composé de formule (VIII) :



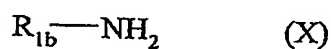
5 dans laquelle R_{1a} , représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, pour
conduire au composé de formule (IX) :



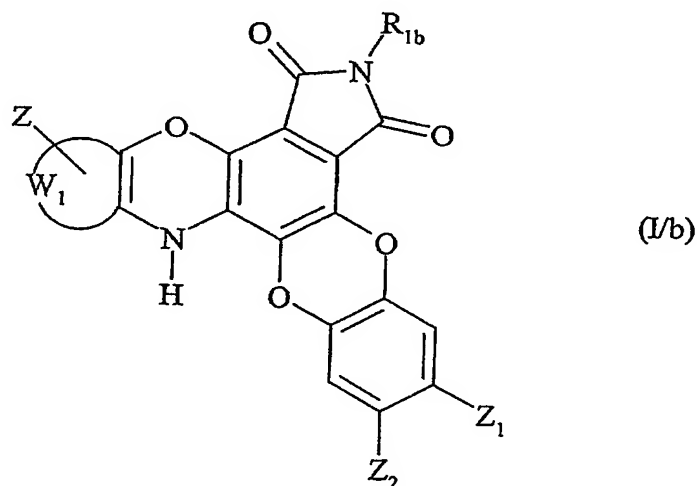
dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IX) qui est mis en présence de N-bromosuccinimide et de
10 peroxyde de benzoyle, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier
des composés de formule (I) :



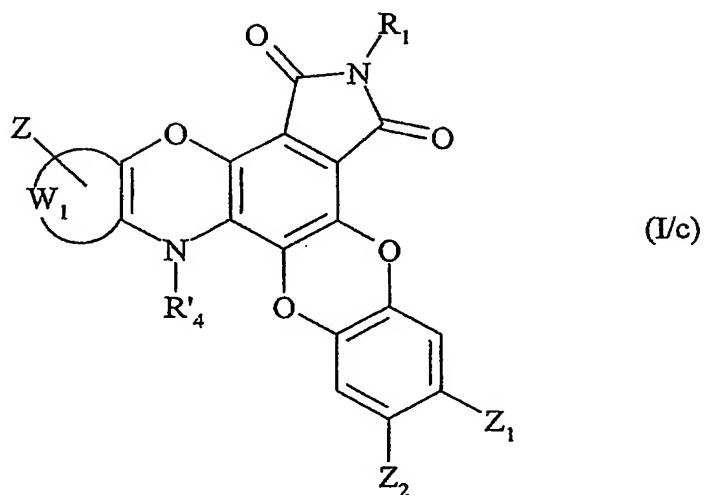
dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par un composé de formule
(X) :



dans laquelle R_{1b} , différent de atome d'hydrogène et de groupement méthyle, a la
même définition que R_1 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule
(I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

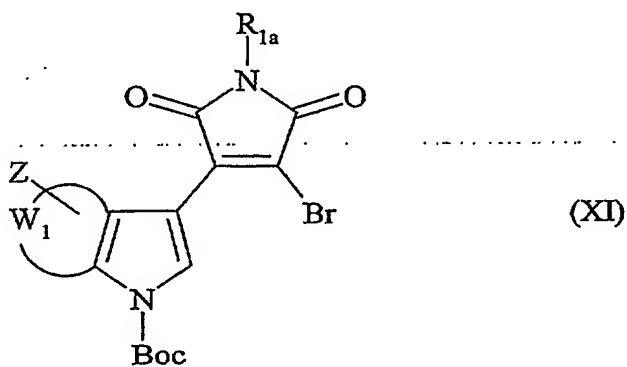


dans laquelle R_{1b} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
les composés des formules (I/a) et (I/b) forment les composés de formule (I/c) :

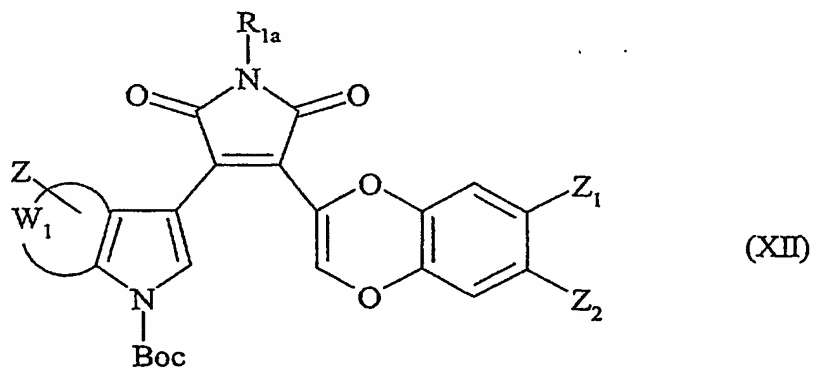


dans laquelle R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement P_G et R_1 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

- soit traité, en présence de chlorure de bistriphénylphosphinepalladium (II), par un composé de formule (XI) :

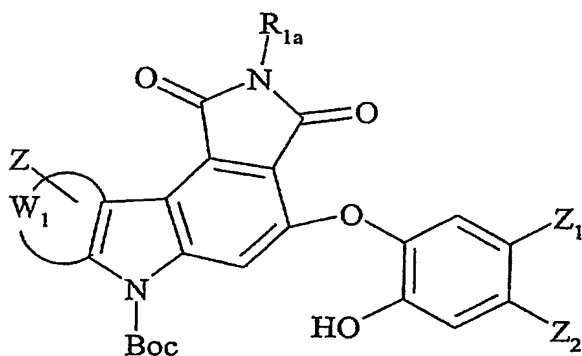


dans laquelle Boc représente un groupement tert-butoxycarbonyle et R_{1a} , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (XII) :

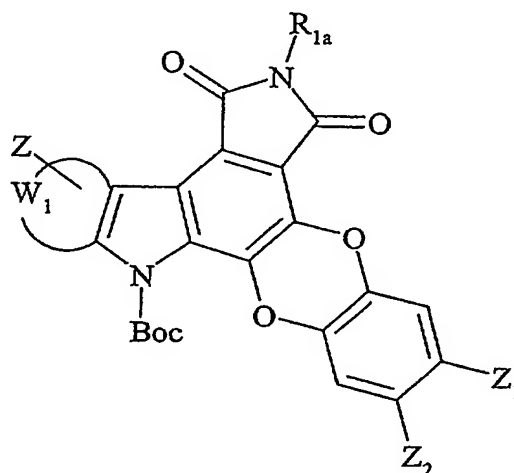


dans laquelle Boc, R_{1a} , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XII) qui est :

- 5 ♦ soit irradié par une lampe UV, en présence d'iode, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire aux composés de formules (I/d) et (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



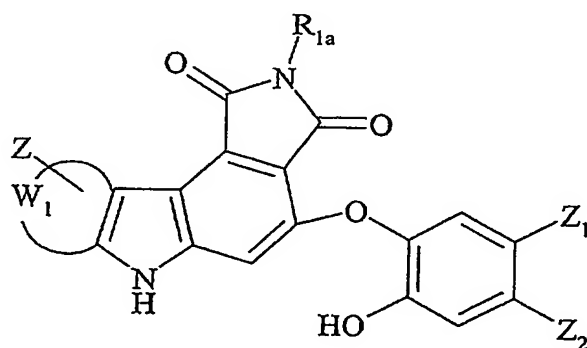
(I/d)



(I/e)

dans lesquelles Boc, R_{1a} , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/d) :

- 10 ♦ dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



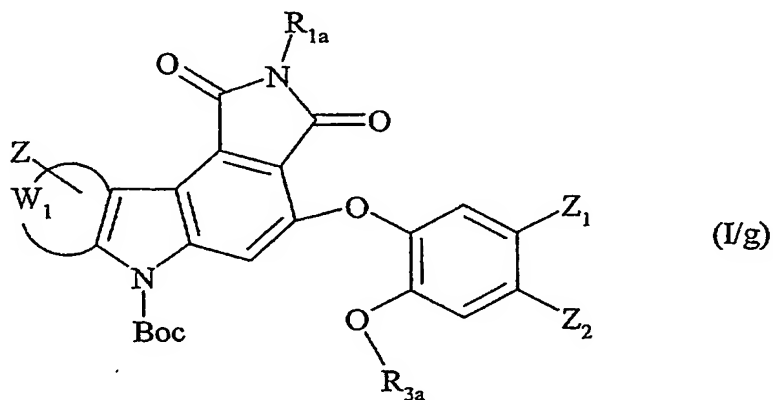
(I/f)

dans laquelle R_{1a} , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

✧ soit soumis éventuellement à l'action d'un composé de formule (XIII) :

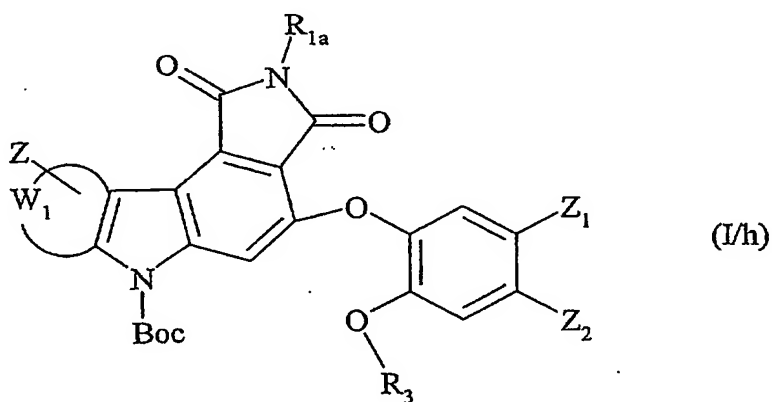


dans laquelle R_{3a} , différent de atome d'hydrogène, à la même définition que R_3 dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



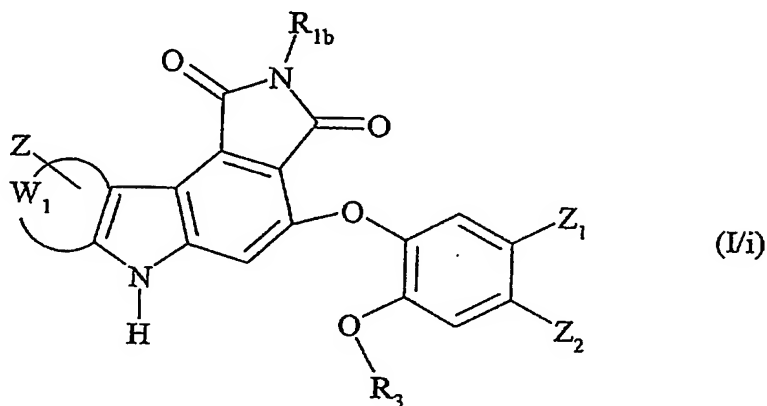
dans laquelle Boc, R_{1a} , R_{3a} , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/d), (I/e) et (I/g) forment le composé de formule (I/h) :

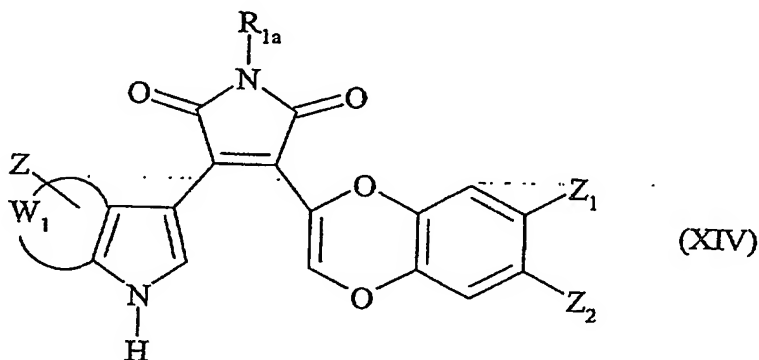


10 dans laquelle Boc, R_{1a} , R_3 , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/h) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



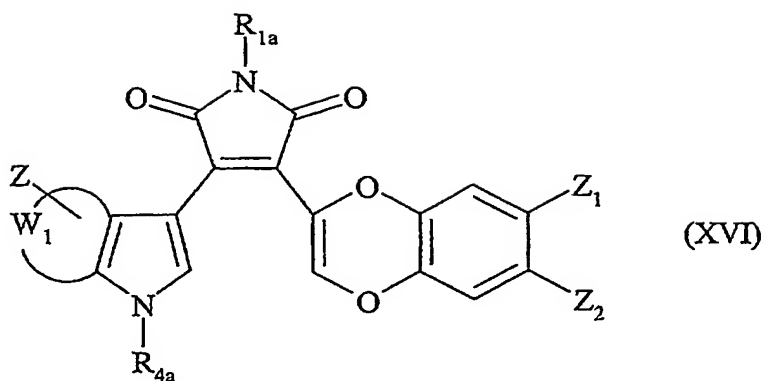
- 5 dans laquelle R_{1b} , R_3 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
 ♦ soit soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (XIV) :



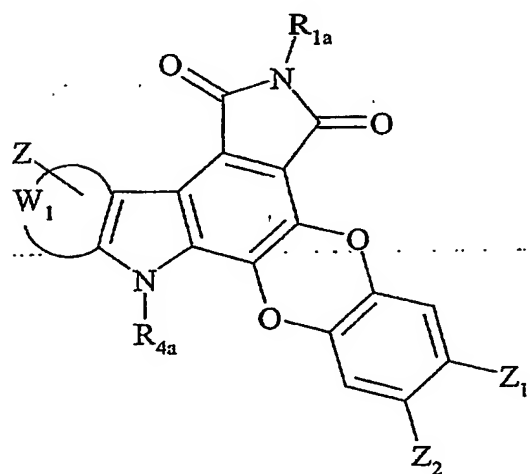
10 dans laquelle R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (XIV) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



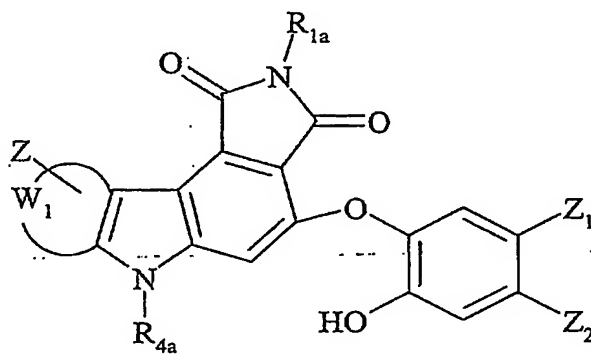
dans laquelle G représente un groupement partant et R_{4a} , différent de atome d'hydrogène, a la même définition que R_4 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XVI) :



dans laquelle R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XVI) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le
composé de formule (XII) pour conduire aux composés de formules (I/j) et (I/k) cas
particulier des composés de formule (I) :

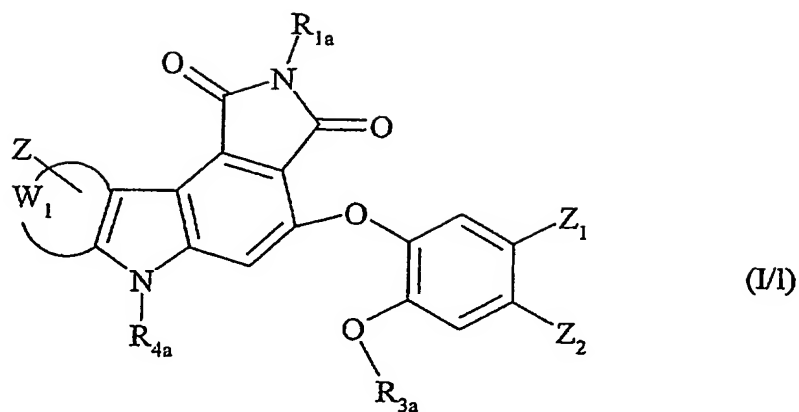


(I/j)

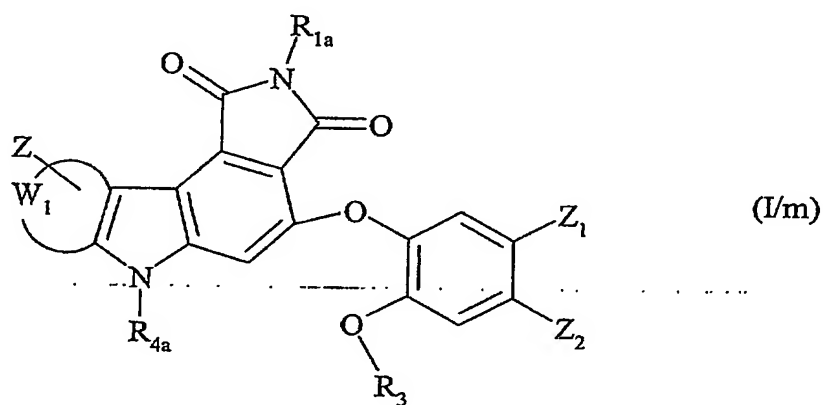


(I/k)

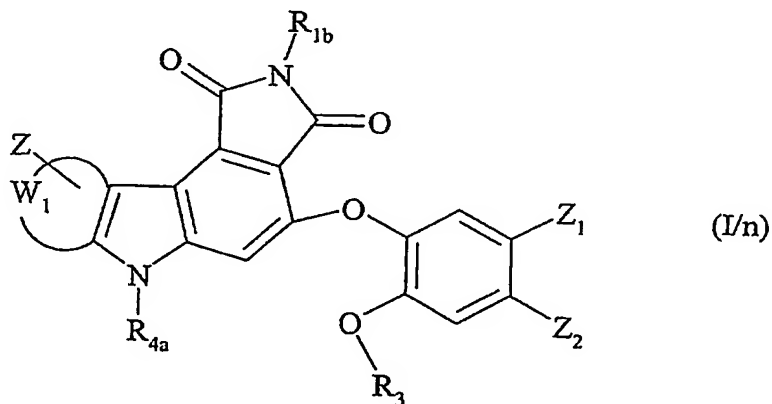
dans lesquelles R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/k) qui est éventuellement soumis à l'action d'un composé de
formule (XIII) tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule
(I/l) :



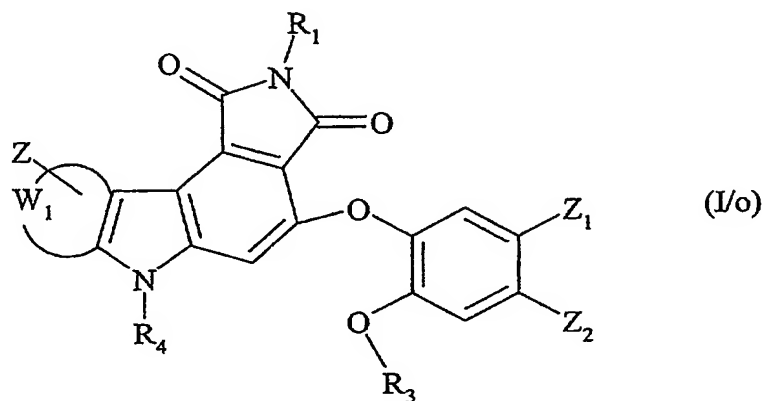
dans laquelle R_{1a} , R_{3a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
les composés de formule (I/j), (I/k) et (I/l) forment les composés de formule (I/m) :



- 5 dans laquelle R_{1a} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/m) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de
réaction que le composé de formule (I/h) pour conduire au composé de formule (I/n) :



dans laquelle R_{1b} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/e), (I/h) et (I/i), (I/m) et (I/n) forment les composés de formule (I/o) :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/o) forment l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

18. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

19. Compositions pharmaceutiques selon le revendication 18, utiles en tant que médicament, dans le traitement des cancers.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W /260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29681	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 12365	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de [1,4]benzodioxino[2,3-e]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		COUDERT	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	430, rue de St Denis	
	Code postal et ville	45560	SAINT DENIS EN VAL (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		AYERBE	
Prénoms		Nathalie	
Adresse	Rue	38, rue des Aigrettes	
	Code postal et ville	34250	PALAVAS LES FLOTS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEPIFRE	
Prénoms		Franck	
Adresse	Rue	272, route d'Ardon	
	Code postal et ville	45160	OLIVET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

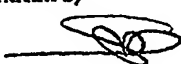
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29681	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212968	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de [1,4]benzodioxino[2,3-e]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		ROUTIER	
Prénoms		Sylvain	
Adresse	Rue	140, rue d'Orléans	
	Code postal et ville	45510	TIGY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29681	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/12965	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de [1,4]benzodioxino[2,3-e]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HICKMAN	
Prénoms		John	
Adresse	Rue	136, rue de Tocqueville	
	Code postal et ville	75017	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PIERRE	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, chemin des Bois Janeaudes	
	Code postal et ville	78580	LES ALLUETS LE ROI (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEONCE	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	28B, rue Henri Simon	
	Code postal et ville	78000	VERSAILLES (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002			
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

PCT Application

FR0303069

